

Л. Б. Бондаренко

Біомаркери метаболічного синдрому: нові аспекти

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: метаболічний синдром, біомаркери, позаклітинні везикули, ліпосоми

Беручи до уваги те, до яких тяжких наслідків може призвести метаболічний синдром (МС), існує необхідність максимально ранньої його діагностики та початку фармакотерапії. При терапії багатьох патологічних станів медицина спирається на біомаркери для їхньої діагностики та лікування в ситуаціях, коли наочні клінічні ознаки або значні анатомічні аномалії відсутні або не є очевидними. Крім того, біомаркери допомагають виявити в популяції осіб, схильних до конкретної хвороби, на основі «генотипу», а не за даними історії їхніх захворювань. Вони також дають можливість кількісно оцінити цю схильність, дозволяючи оцінити ризик захворювання для різних верств населення [1].

Біомаркери МС можуть забезпечити порівняно легкий, мінімально інвазивний спосіб ідентифікації осіб, схильних до розвитку МС і подальших ускладнень. Наразі виділено багато досить інформативних біомаркерів МС (табл. 1) [1]. Серед них найдослідженішим є лептин – це адипокін, який за нормальних фізіологічних умов відповідає за зниження апетиту, збільшення витрати енергії, підвищення фізичної активності, полегшення засвоєння глюкози, а також за поліпшення чутливості до інсуліну [2]. У результаті в організмі підтримуються відповідні рівні жирової тканини. Хоча лептин продукується в основному адипоцитами, він також виробляється в клітинах гладеньких м'язів судин, кардіоміоцитах і плаценти у вагітних жінок. Функціональний рецептор лептину знаходиться в гіпоталамусі.

Адипонектин, як і лептин, продукується в жировій тканині й є білком

Таблиця 1

Рівні біомаркерів за метаболічного синдрому [1]

Біомаркер	Джерело	Зміни за метаболічного синдрому
Лептин	Адипоцити, кардіоміоцити, гладенькі м'язи судин	Зростання
Адипонектин	Адипоцити	Зниження
Грелін	Шлунок	Зниження
Інгібітор активатора плазміногена (PAI-1)	Адипоцити, гепатоцити, гладенькі м'язи судин, тромбоцити	Зростання
Сечова кислота	Печінка	Зростання
Інтерлейкін-6 (IL-6)	M1 макрофаги	Зростання
Фактор некрозу пухлин- α (TNF- α)	Вісцеральні адипоцити, M1 макрофаги	Зростання
Інтерлейкін - 10 (IL-10)	Моноцити, M2 макрофаги	Зниження
Окиснені ліпопротеїни низької щільності (OxLDL)	Адипоцити	Зростання
Параоксоназа-1 (PON-1)	Печінка	Зниження

плазми, що чинить різноманітні біологічні ефекти. Однак на відміну від лептину він секретується виключно адипоцитами [3]. Адипонектин має антиатерогенну, інсулін-сенситизуючу, вазодилатуючу дію, а також стимулює окиснення ліпідів. Тому, само собою зрозуміло, що він залучений до розвитку МС з огляду на його вплив на всі ці компоненти. Він пригнічує практично всі процеси розвитку атеросклеротичних судинних змін: експресію молекул адгезії в ендотеліальних клітинах судин, адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин (через TNF- α гальмування), проліферацію та міграцію клітин гладеньких м'язів судин, формування тучних клітин (через інгібування окиснення ЛПНЩ (OxLDL) [4]. Цей білок має інсулін-сенситизуючу активність, спричиняючи значний захисний ефект щодо попередження розвитку цукрового діабету II типу у спадково схильних до нього осіб [5], а його низький рівень у плазмі може розцінюватися як самостійний фактор ризику розвитку діабету II типу [6]. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням рівні адипонектину є зниженими, але вони можуть бути підвищені в разі втрати ваги [7]. Результати досліджень свідчать, що більш показовим параметром щодо МС є скоріше співвідношення лептин: адипонектин, а не ці показники, взяті окремо [1, 6, 7].

Грелін є нейроендокринним гормоном, що секретується, у першу чергу, шлунком. Його функцією є збудження апетиту як безпосередньо через активацію GH рецептора секреції 1a (GHSR-1a) у гіпоталамусі, так і опосередковано – за рахунок збільшення експресії нейропептиду Y (NPY) [8, 9]. МС пов'язаний зі зниженням рівнів греліну, а прогресуюче падіння рівнів греліну в свою чергу зумовлює поглиблення патологічних змін за МС. Рівні греліну знижуються одночасно зі зростанням кількості розладів, що супроводжують даний стан [10–13].

Інгібітор активатора плазміногена-1 (PAI-1) є первинним з чотирьох інгібіторів серинових пептидаз, функцією якого є модуляція процесів відновлення позаклітинного матриксу та фібринолізу. Проте за патологічних умов PAI 1 індукується багатьма прозапальними

та прооксидантними факторами. Зв'язок між PAI-1 і розвитком МС встановлено давно. Чим більш серйозні патологічні зміни супроводжують МС, тим вище рівень PAI-1 [14–16].

Сечова кислота є термінальним продуктом розпаду пуринів, що виробляється печінкою й екскретується, у першу чергу, нирками і, крім того, – кишківником. Рівні сечової кислоти значно підвищені в чоловіків з абдомінальним ожирінням і в жінок з абдомінальним ожирінням і гіпертонією [17]. Вважається, що гіперурикемія є маркером інсулінорезистентності, оскільки деякі дослідження показали, що зниження резистентності до інсуліну за допомогою дієти або ліків одночасно знижує рівень сечової кислоти [18–20].

Інтерлейкін-6 (IL-6) – прозапальний цитокін, який бере участь у природному процесі реалізації запальної реакції. Він часто секретується M1 макрофагами як складова частина нормальної запальної відповіді на інфекцію та травму [21]. За умов МС часто присутня дисфункція адипоцитів, асоційована зі збільшенням популяції M1 макрофагів у жировій тканині. Це може призвести до підвищеної секреції IL-6 та інших прозапальних цитокінів адипозною тканиною. Ці прозапальні цитокіни можуть потім спричиняти свій вплив через декілька клітинних сигнальних шляхів, у тому числі через mTOR і протейніназу C (PKC), індуюючи резистентність до інсуліну. Дослідження показали, що підвищені рівні IL-6 тісно пов'язані з МС. Чим вище рівні IL-6, тим серйозніші наслідки розвитку МС (гіпертригліцеридемія, гіпертонія, гіперглікемія) [22–24].

Фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α) прозапальний цитокін, що секретується вісцеральною жировою тканиною, є одним з загальноприйнятих показників МС [25]. Оскільки МС часто характеризується порушенням регуляції адипоцитів, і ці дизрегульовані адипоцити, як правило, інтенсивно виділяють більші кількості TNF- α , IL-6 та інших прозапальних адипокінів, то центральне ожиріння, що часто зустрічається за МС, може розглядатись як фактор ризику щодо підвищених рівнів

TNF- α [25]. Крім того, підвищені рівні TNF- α пов'язані з резистентністю до інсуліну, що реалізується за рахунок аномальної активації mTOR і протеїнкіназа-С-опосередкованих сигнальних шляхів [25]. Внесок TNF- α до формування різних складових МС настільки суттєвий, що дає змогу припустити, що цей цитокін може суттєво впливати на розвиток і прогресування пов'язаних з даним синдромом патологічних процесів (гіпертригліцеридемії, гіпертонії, гіперглікемії).

Інтерлейкін-10 (IL-10) – це переважно протизапальний цитокін, який бере участь у модуляції системного запалення. Значення IL-10 щодо МС у цілому трохи складніше. Дослідження на дітях, які страждали на ожиріння, показали зміни рівнів IL-10 саме в разі МС. Припускають, що це може бути пов'язано з першою фазою складного механізму розвитку МС у дітей [26]. Дослідження жінок з ожирінням і без ожиріння виявили підвищені рівні IL-10 у жінок з ожирінням порівняно з жінками, що не страждають на ожиріння. Однак у жінок з МС рівні IL-10 були значно нижче в обох дослідних групах (з ожирінням і без ожиріння) [27]. Інші дослідники також показали, що рівні IL-10 були суттєво знижені в пацієнтів з МС, як чоловіків, так і жінок [28, 29]. Було встановлено, що рівні IL-10 корелюють з рівнями інших цитокінів, таких як IL-6 і TNF- α . У пацієнтів з МС з IL-10 також корелює вміст адипонектину [30].

Окиснений ліпопротеїн низької щільності (OxLDL) являє собою продукт окиснення ліпідів і може служити маркером окисного стресу. Дослідження показали, що рівні OxLDL значно підвищені в хворих на МС, і таке підвищення в подальшому асоційоване зі зниженням еластичності стінок артерій, що є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [31, 32]. Інші дослідження на дітях виявили зв'язок підвищених рівнів OxLDL з розвитком ожиріння та резистентності до інсуліну. Було показано, що окиснювальний стрес може бути чинником, який сприяє розвитку резистентності до інсуліну ще в ранньому віці [33].

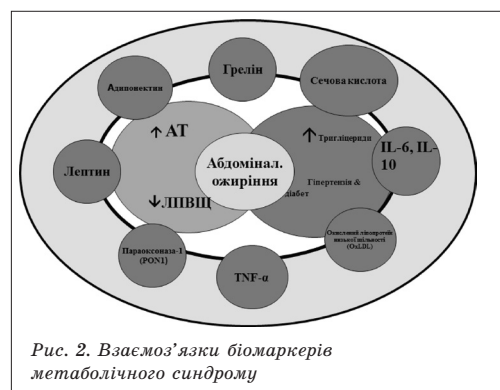
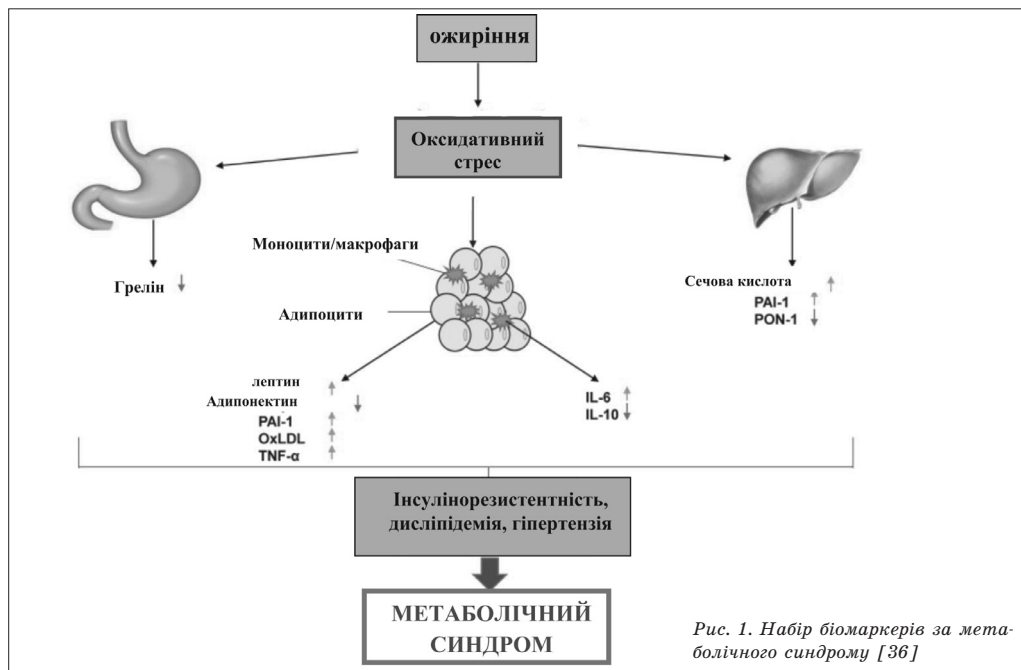
Параоксоназа-1 (PON1) є ферментом, який вносить свій вклад у реалізацію антиоксидантних і протизапальних ефектів ліпопротеїдів високої щільності [34, 35]. Зниження рівнів PON-1 пов'язані з розвитком центрального ожиріння та МС. Крім того, більш низькі рівні PON-1 відзначалися за гіпертензії, гіпертригліцеридемії, резистентності до інсуліну, порушеннях толерантності до глюкози, а також стимуляції окисного стресу [34].

Таким чином, рівні лептину, PAI-1, сечової кислоти, IL-6, TNF- α , OxLDL і співвідношення лептин/адипонектин підвищуються за МС у пацієнтів різних популяцій і, у цілому, корелюють з іншими показниками наявності МС. З іншого боку, вміст адипонектину, греліну, IL-10, і PON-1 зменшується за МС (табл. 1).

Не зважаючи на дуже інтенсивний науковий пошук у галузі біомаркерів МС, натепер не можна остаточно визначити оптимальний набір маркерів для якісного моніторингу МС у всіх популяціях. Визнається за доцільне застосування набору, а не окремих біомаркерів, оскільки ці сполуки здатні відігравати декілька біологічних ролей і наразі неможливо виділити один високоспецифічний біомаркер для діагностики МС (рис. 1) [36]. Крім того, більшість цих біомаркерів взаємопов'язані своїми функціями за розвитку МС, тому оцінка кореляційних взаємовідношень між біомаркерами також є корисною для кращої діагностики стану пацієнтів (рис. 2, табл. 1).

Пошук нових і високоспецифічних маркерів МС триває, і в останнє десятиріччя увага вчених все більше концентрується на так званих позаклітинних везикулах – EVs (рис. 3) [37]. Їхнє виявлення та дослідження стало серйозним проривом у розумінні механізмів індукції та розвитку МС.

Позаклітинні везикули (EVs) – мембрановмісні замкнені утворення, що продукуються клітинами всіх типів, здатні переносити біологічно активні сполуки в метаболічно регульованих процесах, впливати на функціональний стан клітин-реципієнтів, відігравати важливу роль у міжклітинній комунікації, змінювати стан багатьох систем



організму. Позаклітинні везикули були виявлені в більшості біологічних рідин людини і мають широкий потенціал як неінвазивні біомаркери різних патологічних станів [38].

Було виявлено та досліджено декілька основних типів позаклітинних везикул, що різняться за способами утворення, складом та функціями в організмі (рис. 4, табл. 2) [39, 40]. Можливості вивчення цих утворень значно розширилися лише останніми роками завдяки розробці та впровадженню в наукову практику принципово нового обладнання – кольорової електронної мікроскопії.

Свій вплив на організм EVs здатні спричиняти кількома шляхами:

- позаклітинні везикули можуть безпосередньо взаємодіяти з клітинами-мішенями за кількома різними меха-

нізмами;

- позаклітинні везикули можуть опосередковано впливати на клітини-мішені шляхом перенесення біологічно активних речовин.

Зміни фізіологічного стану організму здатні позначатись на процесах взаємодії між EVs і клітинами-мішенями шляхом зміни складу молекул, локалізованих на поверхні клітинних мембран, порушення їхньої спорідненості до EVs або інтенсивності захоплення позаклітинних везикул. Незважаючи на те, що більшість досліджень була спрямована на всебічне вивчення механізмів функціонування позаклітинних везикул у різних типах клітин, загалом ці результати свідчать про наявність в організмі єдиної комплексної та узгодженої регуляторної системи, що може реагувати на різні фізіологічні та патологічні зміни мікросередовища [37, 38].

РНК позаклітинних везикул здатні включатися у функціонування всередині клітин-реципієнтів різними способами [38]. У цьому разі окиснювальний стрес здатен змінювати вміст РНК позаклітинних везикул та їхні функціональні ефекти в клітинах-мішенях.

Ліпіди є ще одним важливим компонентом позаклітинних везикул. Дослідження позаклітинних везикул декількох типів клітин виявляють широку

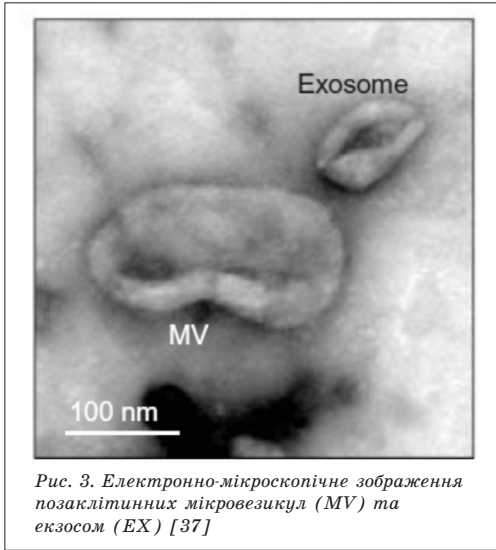


Рис. 3. Електронно-мікроскопічне зображення позаклітинних мікроезистул (MV) та екзосом (EX) [37]

мінливість ліпідому, хоча деякі обов'язкові компоненти в їхньому ліпідному складі наявні [37–43]. Порівняно з клітинами-продуцентами склад більшості позаклітинних везикул є збагаченим на сфінгомелін, холестерин, цераміди, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, фосфатидні кислоти, глікосфінголіпіди та гексозилцераміди.

Незважаючи на свій статус відносно молодій галузі, дослідження позаклітинних везикул вже радикально змінили наше уявлення щодо нормальної фізіології та патофізіології багатьох систем органів. Зокрема, стає зрозумілим механізм, за яким на розвиток МС та діабету, так само як і на гомеостаз глюкози, можливо, впливає β -клітина.

Кілька досліджень були присвячені ролі позаклітинних везикул у розвитку резистентності до інсуліну та МС [41–43]. МС і цукровий діабет призводять до змін кількості та складу циркулюючих позаклітинних везикул, які мають здатність впливати на органи-мішені на системному рівні.

Зокрема, було встановлено, що позаклітинні везикули, вироблені β -клітинами підшлункової залози, здатні до регулювання фізіологічних і патологічних реакцій β -клітин на стрес, включаючи проліферацію β -клітин й апоптоз [41–43]. Позаклітинні везикули, вироблені β -клітинами, також здатні взаємодіяти з імунними клітинами та сприяти активації аутоімунних процесів, які викликають або поширюють процеси запалення та загибелі β -клітин під час розвитку цукрового діабету.

Позаклітинні везикули, продуковані адипоцитами жирової тканини, сприяли розвитку хронічного запалення та інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням і МС, шляхом впливу на інші адипоцити, гепатоцити та м'язові клітини. Циркулюючі позаклітинні везикули можуть також служити як біомаркери метаболічних розладів та ускладнень, пов'язаних з діабетом [41–43].

Враховуючи здатність до продукції позаклітинних везикул більшістю клітин в організмі людини та їхню роль у процесах міжклітинної комунікації, не дивно, що дані утворення можуть спри-

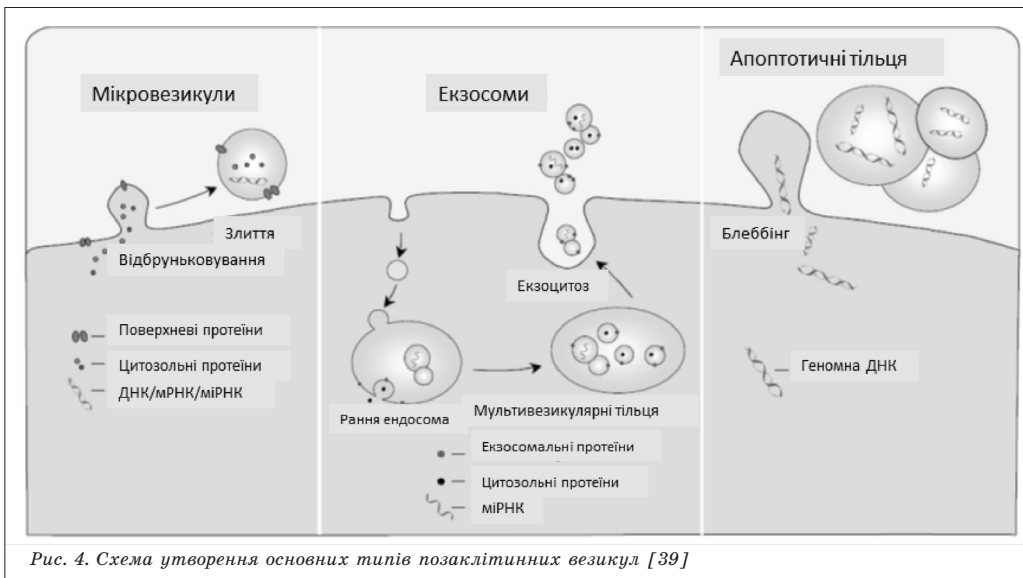


Рис. 4. Схема утворення основних типів позаклітинних везикул [39]

Основні характеристики позаклітинних везикул різних типів [40]

Показник	Екзосоми	Мікроевезикули	Апоптотичні тільця
Розміри	40–100 нм	100–1000 нм	1000–5000 нм
Маркерні молекули	CD63, CD9, Alix, та TSG101	Анексин V, інтегрин, селектин, флотиллім-2	Анексин, ДНК, гістони
Шляхи утворення	Злиття мультивезикулярних тілець з плазматичними мембранами	Угинання мембрани	Зменшення розмірів клітин та смерть клітин
Вміст	Протеїни, РНК та міРНК	Протеїни, РНК та міРНК мембранопроникні	Органели клітин, протеїни, РНК та міРНК
Методи дослідження	FACS із CD68 захопленням, електронна мікроскопія, Вестерн блотт для маркерів збагачення екзосомами	FACS та електронна мікроскопія	FACS та електронна мікроскопія
Методи виділення	Ультрацентрифугування (100,000–200,000 g), преципітація, ультрацентрифугування в градієнті щільності, імунопреципітація (ExoQuick)	Ультрацентрифугування (10,000–60,000 g)	Немає стандартизованих методів
Механізм вивільнення	Екзоцитоз з мультивезикулярних тілець	Відшнуровування від плазматичної мембрани	Зменшення розмірів клітин й угинання плазматичної мембрани під час смерті клітин

яти комплексній мультиорганній регуляції вивільнення інсуліну та контролю за гомеостазом глюкози [41–43].

Збільшені рівні циркулюючих позаклітинних везикул були відзначені також в експериментальних моделях ожиріння та інсулінорезистентності [41–43]. У щурів застосування раціону з високим вмістом жиру збільшило рівні продукції фосфатидилсерин-позитивних позаклітинних везикул лейкоцитами, ендотеліальними клітинами та тромбоцитами. Цікаво, що обробка серцевих ендотеліальних клітин за умов ожиріння циркулюючими позаклітинними везикулами збільшує експресію ендотеліальними клітинами молекул адгезії 1 і продукування активних форм кисню, що свідчить про те, що циркулюючі позаклітинні везикули можуть сприяти розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з ожирінням [44].

У декількох дослідженнях були вивчені циркулюючі позаклітинні везикули в

осіб з ожирінням, МС та/або діабетом [45]. Тяжке ожиріння збільшувало рівні циркулюючих позаклітинних везикул, незалежно від наявності чи відсутності інших ознак МС [46]. Профілі міРНК циркулюючих позаклітинних везикул 219 пацієнтів з МС, діабетом II типу, гіперхолестеринемією або гіпертензією показали, що кожне порушення має власний специфічний профіль [47].

В цілому встановлено, що EVs, продуковані β -клітинами підшлункової залози, здатні регулювати фізіологічні та патологічні відповіді на стрес β -клітин, включно з проліферацією β -клітин та апоптозом; взаємодіяти з клітинами імунної системи й активувати в такий спосіб автоімунні процеси, які у свою чергу посилюють запалення та деструкцію β -клітин у ході розвитку діабета.

Позаклітинні везикули клітин адипозної тканини здатні регулювати процеси розвитку хронічного запалення та інсулінорезистентності за умов ожирін-

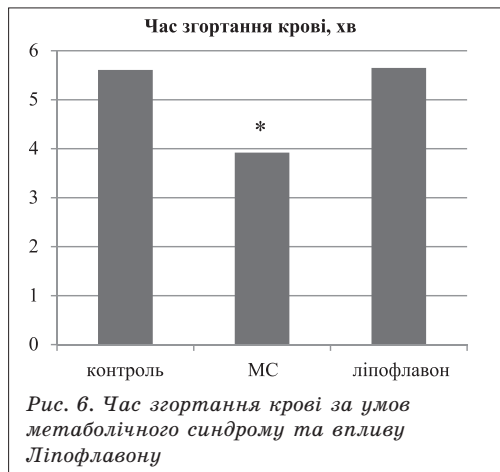
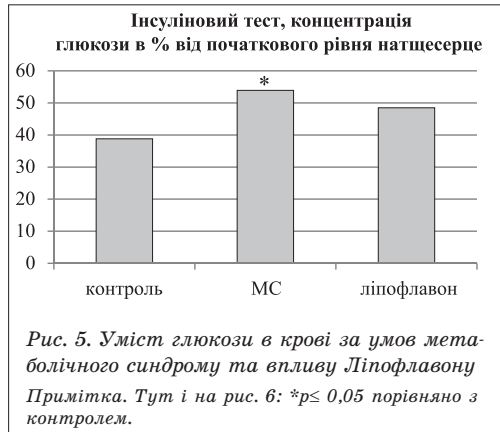
ня та МС і взаємодіяти з іншими клітинами адипозної тканини, печінки та м'язів у ході розвитку МС, змінюючи їхній функціональний стан.

Наслідками розгорнутого вивчення позаклітинних везикул є суттєвий перегляд наукових уявлень стосовно нормальної патології та патофізіології багатьох органів та систем, покращання специфічності біомаркерів шляхом ідентифікації клітин-продуцентів і клітин-мішеней для системних EVs, поява перспектив потенційного терапевтичного застосування EV-вмісних лікарських засобів (наприклад, створення препаратів, що пригнічують аутоімунні реакції, чи антиапоптотичних препаратів для β -клітин).

Враховуючи значну роль екзосом у процесах розвитку МС видається перспективним пошук засобів корекції МС серед препаратів на основі штучних моделей позаклітинних везикул – ліпосом. Варіюючи склад їхніх мембранних компонентів та інтрамембранного вмісту, можна досягати цілеспрямованого впливу на конкретні таргетні популяції клітин в організмі. Нами були проведені пілотні дослідження в цьому напрямі з ліпосомальним препаратом Ліпофлавоном, які показали обнадійливі результати щодо корекції низки показників ліпідного обміну та гемореологічного статусу організму за умов МС у щурів (рис. 5–6). Видається дуже перспективним продовження таких досліджень на тваринах ювенільного віку, особливо ефектів ліпосомальних препаратів різного вмісту на репродуктивну систему за умов моделювання МС.

Висновки

Подальші дослідження механізмів виділення позаклітинних везикул, визначення їхніх клітин-мішеней і взаємодії між клітиною та везикулами допоможуть



краще зрозуміти вплив даних утворень на нормальну фізіологію β -клітин, дисфункцію β -клітин та системну резистентність до інсуліну. Визначення клітин-продуцентів та клітин-мішеней системних позаклітинних везикул покращить специфічність біомаркерів та дасть змогу з'ясувати функціональні ефекти позаклітинних везикул. Можна також передбачити потенційні терапевтичні застосування EVs-опосередкованої доставки толерантних агентів до імунних клітин або протиапоптотичних агентів до β -клітин. Усі ці можливості вказують на EVs як на новий напрям у галузі досліджень діабету.

1. *Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations / R. Mayeux // NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. – 2004. – № 1. – P. 182–188.*
2. *Dong M. What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases / M. Dong, J. Ren // Current pharmaceutical design. – 2014. – V. 20. – P. 652–658.*
3. *Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease / C. Lara-Castro, Y. Fu, B. H. Chung, W. T. Garvey // Current opinion in lipidology. – 2007. – № 18. – P. 263–270.*
4. *Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2004. – № 24. – P. 29–33.*

5. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome / M. Ryo, T. Nakamura, S. Kihara [et al.] // *Circulation journal :official journal of the Japanese Circulation Society.* – 2004. – № 68. – P. 975–981.
6. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus / J. Spranger, A. Kroke, M. Mohlig [et al.] // *Lancet.* – 2003. – V. 361. – P. 226–228.
7. *Santaniemi M.* plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome / M. Santaniemi, Y. A. Kesaniemi, O. Ukkola // *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* – 2006. – V. 155. – P. 745–750.
8. Ghrelin receptor signaling: a promising therapeutic target for metabolic syndrome and cognitive dysfunction / W. N. Cong, E. Golden, N. Pantaleo [et al.] // *CNS & neurological disorders drug targets.* – 2010. – V. 9. – P. 557–563.
9. Ghrelin and lipid metabolism: key partners in energy balance / L. Varela, M. J. Vazquez, F. Cordido [et al.] // *Journal of molecular endocrinology.* – 2011. – V. 46. – P. R43–63.
10. Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome / L. Pulkkinen, O. Ukkola, M. Kolehmainen, M. Uusitupa // *International journal of peptides.* – 2010. – Article ID 248948, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2010/248948>
11. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome / O. Ukkola, S. M. Poikko, Y. Antero Kesaniemi // *Annals of medicine.* – 2006. – V. 38. – P. 274–279.
12. *Ukkola O.* Ghrelin and metabolic disorders / O. Ukkola // *Current protein & peptide science.* – 2009. – V. 10. – P. 2–7.
13. *Ukkola O.* Ghrelin and the metabolic balance / O. Ukkola // *Journal of endocrinological investigation.* – 2005. – V. 28. – P. 849–852.
14. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk / I. Juhan-Vague, M. C. Alessi, A. Mavri, P. E. Morange // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* – 2003. – V. 1. – P. 1575–1579.
15. Inverse relationship between adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 in metabolic syndrome patients / S. Bilgili, A. C. Celebiler, A. Dogan, B. Karaca // *Endocrine regulations.* – 2008. – V. 42. – P. 63–68.
16. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects / P. Vague, I. Juhan-Vague, M. F. Aillaud [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental.* – 1986. – V. 35. – P. 250–253.
17. Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk / H. A. Silva, J. C. Carraro, J. Bressan, H. H. Hermsdorff // *Einstein.* – 2015. – V. 13. – P. 202–208.
18. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians / J. O. Clausen, K. Borch-Johnsen, H. Ibsen, O. Pedersen // *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* – 1998. – V. 138. – P. 63–69.
19. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults / W. Rathmann, E. Funkhouser, A. R. Dyer, J. M. Roseman // *Annals of epidemiology.* – 1998. – V. 8. – P. 250–261.
20. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent / S. Tsunoda, K. Kamide, J. Minami, Y. Kawano // *American journal of hypertension.* – 2002. – V. 15. – P. 697–701.
21. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance / A. R. Aroor, S. McKarns, V. G. Demarco [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental.* – 2013. – V. 62. – P. 1543–1552.
22. *Weiss T. W.* Components of the interleukin-6 transsignaling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness / T. W. Weiss, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Metabolism: clinical and experimental.* – 2013. – V. 62. – P. 1008–1013.
23. Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome / P. Chedraui, G. S. Escobar, F. R. Perez-Lopez [et al.] // *Maturitas.* – 2014. – V. 77. – P. 370–374.
24. *Indulekha K.* High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105) / K. Indulekha, J. Surendar, V. Mohan // *Journal of diabetes science and technology.* – 2011. – V. 5. – P. 982–988.
25. *Musialik K.* The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome / K. Musialik // *Kardiologia polska.* – 2012. – V. 70. – P. 1237–1242.
26. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents / V. Calcaterra, M. De Amici, C. Klersy [et al.] // *Acta bio-medica : Atenei Parmensis.* – 2009. – V. 80. – P. 117–123.
27. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women / K. Esposito, A. Pontillo, F. Giugliano et al. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* – 2003. – V. 88. – P. 1055–1058.
28. Association of metabolic syndrome with serum interleukin-10 and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) in old men / L. X. Chen, S. D. Zhang, L. L. Zhu, M. Sun // *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences.* – 2008. – V. 33. – P. 970–974.

29. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome / K. M. Choi, O. H. Ryu, K. W. Lee [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2007. – V. 75. – P. 235–240.
30. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome / M. Nishida, T. Moriyama, Y. Sugita, K. Yamauchi-Takahara // *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2007. – V. 71. – P. 1234–1238.
31. Circulating oxidized low-density lipoproteins and arterial elasticity: comparison between men with metabolic syndrome and physically active counterparts / H. Pohjantahti-Maaroos, A. Palomaki, P. Kankkunen [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2010. – V. 9. – P. 41–48.
32. Sigurdardottir V. Circulating oxidized low-density lipoprotein (LDL) is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically healthy 58-year-old men (AIR study) / V. Sigurdardottir, B. Fagerberg, J. Hulthe // *Journal of internal medicine*. – 2002. – V. 252. – P. 440–447.
33. Relation of circulating oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children / A. S. Kelly, D. R. Jacobs, A. R. Sinaiko [et al.] // *Pediatric diabetes*. – 2010. – V. 11. – P. 552–555.
34. Paraoxonase (PON)-1 activity in overweight and obese children and adolescents: association with obesity-related inflammation and oxidative stress M. / Krzystek-Korpacka, E. Patryn, K. Hotowy [et al.] // *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. – 2013. – V. 22. – P. 229–236.
35. Low levels of serum paraoxonase activities are characteristic of metabolic syndrome and may influence the metabolic-syndrome-related risk of coronary artery disease / N. Martinelli, R. Micaglio, L. Consoli [et al.] // *Experimental diabetes research*. – 2012. – P. 231–502.
36. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population / K. Srikanthan, A. Feyh, Y. Visweshwar [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2016. – V. 13, № 1. – P. 25–38. doi: 10.7150/ijms.13800
37. Yellon D. M. Exosomes Nanoparticles Involved in Cardioprotection? / D. M. Yellon, S. M. Davidson // *Circ Res*. – 2014. – V. 114. – P. 325–332.
38. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells / H. Valadi, K. Ekström, A. Bossios [et al.] // *Nat Cell Biol*. – 2007. – V. 9. – P. 654–659.
39. Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease / C. Lawson, J. M. Vicencio, D. M. Yellon, S. M. Davidson // *Journal of Endocrinology*. – 2016. – V. 228. – P. R57–R71.
40. Khalyfa A. Exosomal miRNAs as potential biomarkers of cardiovascular risk in children / A. Khalyfa, D. Gozal // *Journal of Translational Medicine*. – 2014. – V. 12. – P. 162–174 <http://www.translational-medicine.com/content/12/1/162>
41. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism / H. Zhu, N. Shyh-Chang, A. V. Segrè [et al.] // *Cell*. – 2011. – V. 147. – P. 81–94.
42. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / P. Zimmet, K. Alberti, J. Shaw // *Nature*. – 2001. – V. 414. – P. 782–787.
43. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. – 2014. – Geneva, Switzerland: World Health Organization.
44. Long-term high fat feeding of rats results in increased numbers of circulating microvesicles with pro-inflammatory effects on endothelial cells / L. F. Heinrich, D. K. Andersen, M. E. Cleasby, C. Lawson // *Br J Nutr*. – 2015. – V. 113. – P. 1704–1711.
45. Plasma exosome microRNA profiling unravels a new potential modulator of adiponectin pathway in diabetes: effect of glycemic control / D. Santovito, V. De Nardis, P. Marcantonio [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – V. 99. – P. E1681–E1685.
46. Microparticle increase in severe obesity: not related to metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss / A. Stepanian, L. Bourguignat, S. Hennou [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2013. – V. 21. – P. 2236–2243.
47. Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome / D. S. Karolina, S. Tavintharan, A. Armugam [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012. – V. 97. – P. E2271–E2276.

Л. Б. Бондаренко

Біомаркери метаболічного синдрому: нові аспекти

Огляд літератури узагальнює інформацію щодо наявних біомаркерів метаболічного синдрому (МС). Серйозність наслідків МС вимагає пошуку нових підходів до виявлення осіб і груп населення, які найбільше ризикують. Навіть незважаючи на інтенсивні дослідження все ще немає високоспецифічного маркера МС. Основним ускладненням є необхідність одночасного застосування одразу кількох показників. Останнім часом увага дослідників була приділена детальному дослідженню позаклітинних везикул, їхній ролі в розвитку патологічних процесів, зокрема МС, та можливості застосування даних утворень як біомаркерів нового покоління. Показано, що подальші дослідження механізмів виділення позаклітинних везикул (EVs), визначення їхніх клітин-мішеней і взаємодії між клітиною та везикулами допоможуть краще зрозуміти вплив даних утворень на нормальну фізіологію β-клітин, дисфункцію β-клітин і системну резистентність до інсуліну. Визначення клітин-продуцентів і клітин-мішеней системних позаклітинних везикул покращить специфічність біомаркерів і дасть змогу з'ясувати функціональні ефекти позаклітинних везикул. Можна також передбачити потенційні

терапевтичні застосування EVs-опосередкованої доставки толерантних агентів до імунних клітин або протиапоптотичних агентів до β -клітин. Усі ці можливості вказують на EVs як на новий напрям у галузі досліджень діабету.

Наведено результати власних пілотних досліджень засобів корекції МС на основі штучних моделей позаклітинних везикул – ліпосом.

Ключові слова: метаболічний синдром, біомаркери, позаклітинні везикули, ліпосоми

Л. Б. Бондаренко

Биомаркеры метаболического синдрома: новые аспекты

Обзор литературы обобщает информацию относительно имеющихся биомаркеров метаболического синдрома (МС). Серьезность последствий МС требует поиска новых подходов к выявлению лиц и групп населения, которые подвержены наибольшему риску. Даже невзирая на интенсивные исследования, все еще нет высокоспецифического маркера МС. Основной проблемой является необходимость одновременного применения нескольких показателей. В последнее время внимание исследователей было сосредоточено на детальном изучении внеклеточных везикул (EVs), их роли в развитии патологических процессов, в частности МС, и возможности использования данных образований в качестве нового поколения биомаркеров. Показано, что дальнейшие исследования механизмов выделения внеклеточных везикул, определения их клеток-мишеней и взаимодействий между клеткой и везикулами помогут лучше понять влияние данных образований на нормальную физиологию β -клеток, дисфункцию β -клеток и системную резистентность к инсулину. Определение клеток-продуцентов и клеток-мишеней системных внеклеточных везикул улучшит специфичность биомаркеров и даст возможность выяснить функциональные эффекты внеклеточных везикул. Можно также предполагать потенциальное терапевтическое использование EVs -опосредованной доставки толерантных агентов к иммунным клеткам или противоапоптотических агентов к β -клеткам. Все эти возможности указывают на EVs как на новое направление в области исследования диабета.

Приведены результаты собственных пилотных исследований средств коррекции МС на основе искусственных моделей внеклеточных везикул – липосом.

Ключевые слова: метаболический синдром, биомаркеры, внеклеточные везикулы, липосомы

L. B. Bondarenko

Biomarkers of metabolic syndrome: new aspects

The review summarizes information on the available metabolic syndrome biomarkers. The severity of MS consequences requires the search for new approaches to identifying individuals and groups of people that are most susceptible to risk. Even in spite of intensive research, there is still no highly specific MC marker. The main problem is the need to simultaneous use of several indicators. Recently, the attention of researchers has been focused on extracellular vesicles (EVs) detailed study, their role in the development of pathological processes, in particular MC, investigation and the possible use as a new generation of biomarkers. It has been shown that further studies of the mechanisms of extracellular vesicles production, interactions between the cell and vesicles and their target cells determination will help better understanding these formations role in normal β -cell physiology, β -cell dysfunction, and systemic insulin resistance. The determination of systemic extracellular vesicles cells- producers and target cells will improve the specificity of biomarkers and provide an opportunity to elucidate the functional effects of extracellular vesicles. It is also possible to prioritize the potential therapeutic use of EVs-mediated delivery of tolerant agents to immune cells or anti-apoptotic agents to β -cells. All these opportunities point to EVs as a new trend in the field of diabetes research.

The results of own pilot studies of MS correction preparations on the basis of extracellular vesicles artificial models – liposomes – are presented.

Key words: metabolic syndrome, biomarkers, extracellular vesicles, liposomes

Надішла: 27 грудня 2017 р.

Контактна особа: Бондаренко Лариса Борисівна, доктор біологічних наук, відділ токсикології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 457 78 65. Електронна пошта: larabon04@yahoo.com