

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.4

Влияние ожирения, нарушения углеводного обмена и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в различных депо жировой ткани

Л. Б. Васильева¹, М. С. Артемьева¹, И. Ма¹,
К. А. Кондратов¹, А. Д. Анопова¹, А. Е. Неймарк¹,
А. Ю. Бабенко¹, А. В. Федоров¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Федоров Антон Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава
России» Минздрава
России, ул. Аккурадова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–37–77.
E-mail: antonfedorow@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
09.11.19 и принята к печати 21.11.19.*

Резюме

Цель исследования — определить влияние морбидного ожирения, нарушения углеводного обмена (НУО) и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в подкожной и висцеральной жировой ткани. **Материалы и методы.** В исследование было включено 30 пациентов женского пола с ожирением. У 11 пациентов ожирению сопутствовало нарушение углеводного обмена. Группу контроля составили 10 практически здоровых женщин без ожирения. У всех пациентов с ожирением забор подкожной и висцеральной жировой ткани осуществлялся во время бариатрической операции. У пациентов с ожирением через 1 год после вмешательства и индивидуумов из группы контроля осуществлялся забор подкожной жировой ткани. Уровни циркулирующих в крови белков адипонектина и лептина определяли иммуноферментным методом. Количество мРНК адипонектина и лептина в жировой ткани анализировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** В течение первого послеоперационного года у всех пациентов наблюдалось монотонное снижение индекса массы тела. После операции уровни циркулирующих в крови адипонектина и лептина вернулись к референсным значениям для здоровой популяции. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с ожирением в подкожной жировой ткани уровень мРНК адипонектина понижен в 1,4 раза ($p < 0,01$), а уровень мРНК лептина не изменен. В висцеральной жировой ткани пациентов с ожирением и НУО уровень мРНК адипонектина понижен в 2 раза ($p < 0,01$), по сравнению с пациентами без НУО. Как у пациентов с ожирением, так и у пациентов с ожирением и НУО, в висцеральной жировой ткани, по сравнению с подкожной, уровни мРНК обоих адипокинов понижены более чем в 2 раза ($p < 0,05$). В подкожной жировой ткани через 1 год после бариатрического вмешательства уровень мРНК адипонектина понижается в 4,5 раза ($p < 0,01$) у пациентов с ожирением, а уровень мРНК лептина понижается в 3,1 раза ($p < 0,01$) у пациентов с ожирением и в 1,5 раза ($p < 0,05$) у пациентов с ожирением и НУО. Ни для адипонектина, ни для лептина не обнаружено статистически значимых связей между уровнями их мРНК из жировой ткани различной локализации. Также не обнаружено статистически значимых связей между уровнями белковых продук-

тов исследуемых адипокинов в крови и их экспрессией на уровне мРНК в жировой ткани. **Заключение.** Результаты работы указывают на то, что уровни мРНК адипонектина и лептина в клетках жировой ткани зависят от локализации жировой ткани, наличия ожирения и НУО, а также меняются в ответ на бариатрические вмешательства.

Ключевые слова: адипонектин, лептин, ожирение, нарушение углеводного обмена, подкожная и висцеральная жировая ткань, бариатрическая хирургия

Для цитирования: Васильева Л. Б., Артемьева М. С., Ма И., Кондратов К. А., Анопова А. Д., Неймарк А. Е., Бабенко А. Ю., Федоров А. В. Влияние ожирения, нарушения углеводного обмена и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в различных депо жировой ткани. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):568–576. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-568-576

The effect of obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in different adipose tissue depots

L. B. Vasileva¹, M. S. Artemyeva¹, Yi. Ma¹,
K. A. Kondratov¹, A. D. Anopova¹, A. E. Neymark¹,
A. Yu. Babenko¹, A. V. Fedorov¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anton V. Fedorov,
Almazov National Medical Research
Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: antonfedorow@gmail.com

Received 9 November 2019;
accepted 21 November 2019.

Abstract

Objective. To determine the effect of morbid obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in subcutaneous and visceral adipose tissue. **Design and methods.** The study included 30 obese female patients. Eleven patients had co-existent impaired carbohydrate metabolism. The control group consisted of 10 healthy non-obese women. In all obese patients, subcutaneous and visceral adipose tissue samples were taken during bariatric surgery. In obese patients 1 year after the intervention and in control individuals subcutaneous adipose tissue samples were collected. The circulating levels of adiponectin and leptin were determined by the enzyme immunoassay. The amount of adiponectin and leptin mRNA in adipose tissue were analyzed by real-time polymerase chain reaction. **Results.** During the first postoperative year, all patients showed a monotonous decrease in body mass index. After the surgery, the circulating levels of adiponectin and leptin returned to reference values (for healthy population). Compared with the control group, obese patients showed 1,4-times lower adiponectin mRNA level ($p < 0,01$) in subcutaneous adipose tissue, while leptin mRNA level did not change. In obese patients with impaired carbohydrate metabolism, the adiponectin mRNA level was twice lower in visceral adipose tissue ($p < 0,01$), compared to patients without impaired carbohydrate metabolism. In obese patients with and without impaired carbohydrate metabolism, mRNA levels of adipokines were more than 2-times lower in visceral adipose tissue compared to subcutaneous adipose tissue ($p < 0,05$). In subcutaneous adipose tissue, 1 year after bariatric intervention, adiponectin mRNA level decreases by 4,5 times ($p < 0,01$) in obese patients, and leptin mRNA level decreases by 3,1 times ($p < 0,01$) in patients with obesity and by 1,5 times ($p < 0,05$) in patients with obesity and impaired carbohydrate metabolism. Neither adiponectin nor leptin mRNA levels from adipose tissue of different localization showed statistically significant correlation. No

correlation was found between the levels of circulating adipokines and their mRNA amount in adipose tissue. **Conclusions.** Our results indicate that adiponectin and leptin mRNA levels in adipose tissue cells depend on their localization in the body, as well as the presence of obesity and impaired carbohydrate metabolism. We also showed that adiponectin and leptin mRNA levels in adipose tissue change in response to bariatric surgery.

Key words: adiponectin, leptin, obesity, impaired carbohydrate metabolism, subcutaneous and visceral adipose tissue, bariatric surgery

For citation: Vasileva LB, Artemyeva MS, Ma Yi, Kondratov KA, Anopova AD, Neymark AE, Babenko AY, Fedorov AV. The effect of obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in different adipose tissue depots. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):568–576. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-568-576

Введение

Распространенность ожирения является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Избыточное накопление жировой ткани способствует развитию ряда серьезных заболеваний, включая патологию сердечно-сосудистой системы и нарушения метаболизма [1].

Жировая ткань обладает эндокринной функцией, которая реализуется в секреции различных метаболитов и адипокинов. Адипокины — это сигнальные пептиды, которые, действуя как на локальном, так и на системном уровнях, регулируют ключевые метаболические процессы [2, 3]. К наиболее важным, с клинической точки зрения, адипокинам принадлежат адипонектин и лептин [4]. Адипонектин обладает противовоспалительным действием и контролирует чувствительность к инсулину [5]. Лептин контролирует аппетит и энергетический метаболизм [6].

При развитии ожирения меняются как количество, так и свойства адипоцитов, что приводит к изменению уровней секретируемых ими адипокинов. В частности, при ожирении уменьшается уровень адипонектина и увеличивается уровень лептина в крови [2, 7, 8]. Висцеральное ожирение обычно является самым ранним компонентом метаболического синдрома [9]. Известно, что висцеральная жировая ткань (ВЖТ) обладает большей активностью в отношении продукции провоспалительных цитокинов и адипокинов, усиливающих инсулинорезистентность. Дисфункция висцеральных адипоцитов и изменение продукции ими адипокинов рассматриваются как вероятные причины нарушений, лежащих в основе развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [10]. Важным механизмом изменения продукции адипокинов является нарушение чувствительности адипоцитов к инсулину и лептину, что приводит к развитию гиперинсулинемии, гиперлептинемии и дефицита адипонектина, хорошо описанных при висцеральном ожирении [7, 11].

Бариатрическая хирургия — сравнительно новый метод лечения ожирения и СД2, эффективный

в отношении снижения массы тела, нормализации уровней адипокинов в крови [12, 13], устранения симптомов нарушения чувствительности клеток к инсулину, а также улучшения течения связанных с ожирением заболеваний (СД2, артериальной гипертензии, дислипидемии) [14]. Эффекты бариатрических операций основаны на нескольких факторах. Во-первых, за счет уменьшения объема желудка обеспечивается контроль над количеством принимаемой еды, во-вторых, снижается аппетит. После операции пациент соблюдает специальный режим питания, но в отличие от питания до операции его, как правило, меньше беспокоит чувство голода. Также облегчается контроль аппетита, за счет чего достигается значительное снижение массы тела. Самыми распространенными бариатрическими операциями сегодня являются продольная резекция желудка и желудочное шунтирование. Стандартом выполнения бариатрических операций является лапароскопический доступ.

За прошлые несколько десятилетий в исследованиях метаболизма жировой ткани произошел огромный прогресс. Была установлена роль адипоцитов как центральных участников в регуляции системного энергетического гомеостаза. Адипоциты координируют эти процессы, в том числе и путем регуляции различных уровней экспрессии генов адипокинов, вовлеченных в контроль жирового и глюкозного метаболизма, уравнивая, таким образом, метаболические потребности в сторону положительного или отрицательного энергетического баланса. Углубленное изучение механизмов регуляции адипокинов в жировой ткани различной локализации имеет большое практическое значение, позволяя определить новые мишени лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ, включая нарушение углеводного обмена (НУО), дислипидемию и другие патологические состояния.

Долгое время исследования метаболической активности жировой ткани, носили косвенный характер или проводились *in vitro*. Разработка молекулярно-генетических методов, позволяющих

непосредственно в жировой ткани изучить экспрессию различных генов, вовлеченных в процессы регуляции продукции адипокинов, воспаления, гипоксии, существенно расширили возможности изучения метаболической активности различных типов жировой ткани.

Различие в молекулярных программах функционирования адипоцитов из подкожной (ПЖТ) и висцеральной жировой ткани играет важную роль в регуляции метаболического гомеостаза и патофизиологии осложнений ожирения [15], что повышает актуальность сравнительного изучения экспрессии адипокинов в депо жировой ткани различной локализации.

Первым этапом контроля уровней циркулирующих адипокинов является регуляция синтеза их мРНК в клетках жировой ткани. Однако данные об особенностях экспрессии мРНК адипонектина и лептина в ответ на различные стимулы все еще малочисленны и нередко противоречивы. Развитие методик динамической оценки активности жировой ткани в процессе различных вмешательств, в том числе направленных на снижение массы тела, представляет собой актуальную задачу.

Цель исследования — определить влияние морбидного ожирения, НУО и бариатрического вмешательства на уровни мРНК адипонектина и лептина в подкожной и висцеральной жировой ткани.

Учитывая наличие выраженных гендерных различий как в уровнях данных адипокинов в циркуляции, так и в уровне их экспрессии в различных жировых депо, была изучена выборка пациентов одного пола — женщин.

Материалы и методы

Все исследования были проведены в соответствии с рекомендациями Этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 63 от 14.04.2014 г.). В исследование было включено 30 женщин с ожирением. Среди них у 19 пациенток (индекс массы тела (ИМТ) 43,7 [38,7; 52,4] кг/м², возраст 42 [35; 43] года) не было НУО. У остальных 11 пациенток (ИМТ 43,7 [38,7; 52,4] кг/м², возраст 44 [36; 52] года) ожирению сопутствовало НУО: СД2 — в 26,7% случаев, нарушение толерантности к глюкозе — в 10% случаев. Среди всех пациентов с ожирением у 69,0% отмечено ожирение 3-й степени; у 20,7% — ожирение 2-й степени; у 10,3% — ожирение 1-й степени. Группу контроля составили 10 практически здоровых женщин без ожирения (ИМТ 21,8 [21,0; 23,6] кг/м², возраст 36 [29; 44] года).

Пациенткам с ожирением выполнены следующие бариатрические операции: продольная резекция желудка — 24 (80%), гастрощунтирование — 3 (10%), минигастрощунтирование — 2 (6,7%), продольная резекция желудка после выполненного ранее баллонирования желудка — 1 (3,3%).

У всех пациенток с ожирением и лиц из группы контроля осуществлялся забор жировой ткани. У пациенток с ожирением во время проведения бариатрической операции жировая ткань забиралась из двух локализаций. Образец подкожной жировой ткани забирался через кожный разрез длиной 1,5 см, из которого с помощью ножниц выделялся участок жировой ткани объемом 1,5–2 см³. Образец висцеральной жировой ткани забирался с помощью ультразвукового скальпеля, посредством резецирования краевого фрагмента большого сальника объемом 3–4 см³. В контрольной группе, а также у прооперированных пациентов спустя в среднем 12 месяцев после операции образец подкожной жировой ткани забирался аспирационным способом, с помощью шприца для инъекций. Полученные образцы жировой ткани перед замораживанием однократно промывали в физиологическом растворе и затем хранили при температуре –80 °С.

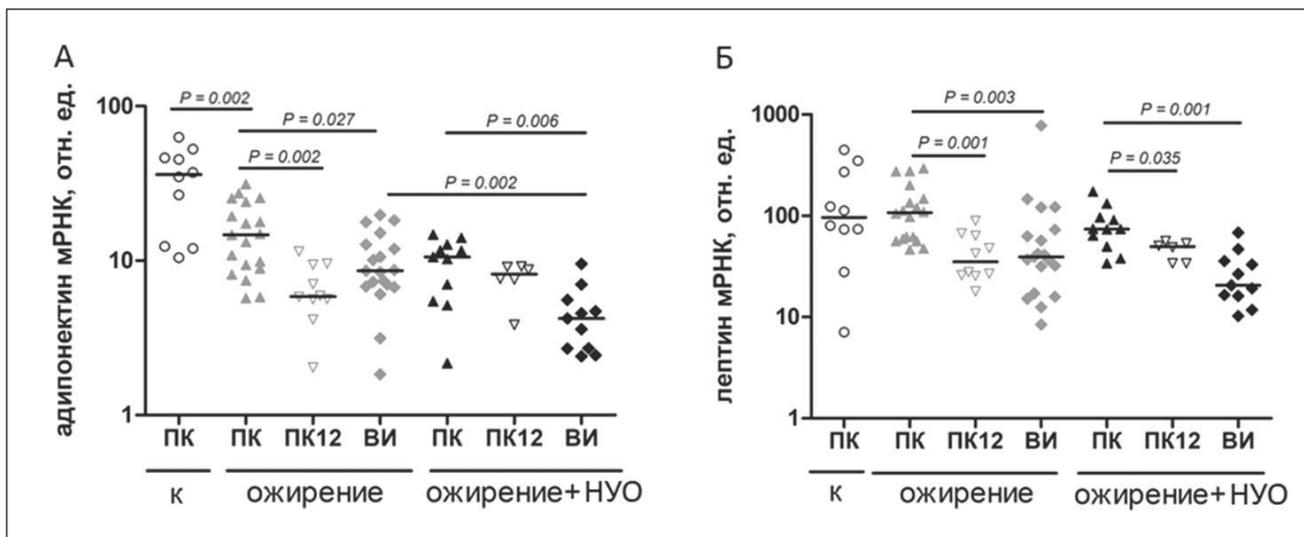
Контрольные осмотры для определения текущей массы тела проводились до, а также через 3 и 12 месяцев после бариатрической операции.

В плазме пациентов с ожирением концентрацию циркулирующих белков адипонектина и лептина определяли иммуноферментным методом до и в среднем через 12 месяцев после бариатрической операции.

Общую РНК из образцов жировой ткани выделяли с помощью реактива ExtractRNA (Евроген, Россия) согласно рекомендациям производителя. Осаждение РНК проводили в присутствии гликогена GlycoBlue (Thermo Fisher Scientific, США). Осадки РНК растворяли в 20 мкл деионизованной воды обработанной диэтилпирикарбонатом. Водные растворы РНК хранили при температуре –80 °С. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра Нанодроп ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Анализ относительных уровней мРНК продуктов генов лептина (LEP) и адипонектина (ADIPOQ) проводили с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Обратную транскрипцию со случайными праймерами выполняли в системе Veriti 96-Well Thermal Cycler model 9902 (Life Technologies, США) с помощью набора MMLV RT kit (Евроген, Россия) по рекомендациям производителя. В реакциях обратной

Рисунок. Относительные уровни мРНК адипонектина (А) и лептина (Б) в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани



Примечание: НУО — нарушение углеводного обмена; ПК — подкожная жировая ткань; ПК12 — образец подкожной жировой ткани, собранный через 12 месяцев после операции; ВИ — висцеральная жировая ткань.

транскрипции использовали 4 нг РНК из жировой ткани. Амплификацию и регистрацию флуоресцентного сигнала выполняли в системе 7500 Real-Time PCR System (Life Technologies, США). Для детекции продуктов генов лептина и адипонектина использовали наборы на основе олигонуклеотидных зондов Hs00174877_m1 и Hs00605917_m1 соответственно (Life Technologies, США). Для детекции референсного транскрипта GAPDH использовали праймеры: GAPDH_F 5'-AATGAAGGGGTCATTGATGG-3', GAPDH_R 5'-AAGGTGAAGGTCGGAGTCAA-3' (Алкор Био, Россия). Нормировку значений циклов квантификации выполняли следующим образом: $Cq = Cq_{\text{мишень}} - (Cq_{\text{GAPDH}} - Cq_{\text{GAPDH}_{\text{median}}})$, где $Cq_{\text{мишень}}$ — значение цикла квантификации исследуемых мишеней в конкретном образце, Cq_{GAPDH} — значение цикла квантификации GAPDH в этом же образце, $Cq_{\text{GAPDH}_{\text{median}}}$ — медиана Cq GAPDH всех образцов жировой ткани. Относительные количества транскриптов мишеней определяли как $2^{(Cq_{\text{max}} - Cq)}$, где Cq — нормированное значение цикла квантификации в конкретном образце, Cq_{max} — максимальное из нормированных значений цикла квантификации во всех образцах.

Статистический анализ и визуализацию результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 5. Количественные данные представлены в формате медиана и интерквартильный интервал [25; 75%]. Для анализа различий значений параметров использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для исследования связи между параметрами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и его фактический уровень значимости

(р-значение). Различия при р-значении < 0,05 считали статистически значимыми.

Результаты

В течение первого послеоперационного года у всех пациентов наблюдалось монотонное снижение индекса массы тела (ИМТ). Через 3 и 12 месяцев после операции медиана ИМТ уменьшилась с 43,7 [38,7; 52,4] до 36,3 [30,9; 43,4] и 29,7 [26,5; 37,9] кг/м² соответственно. До операции у пациентов с ожирением отмечен пониженный уровень адипонектина 5,00 [3,78; 7,75] мкг/мл и повышенный уровень лептина 93,34 [50,93; 113,20] нг/мл в крови. После операции уровни обоих адипокинов в крови вернулись к референсным значениям для здоровой популяции и стали составлять 11,30 [8,70; 13,20] мкг/мл для адипонектина и 19,83 [12,04; 43,68] нг/мл для лептина.

Результаты анализа уровней мРНК адипонектина и лептина в жировой ткани разной локализации представлены на рисунке.

По сравнению с контрольной группой, у пациентов с ожирением в подкожной жировой ткани уровень мРНК адипонектина понижен в 1,4 раза ($p < 0,01$), а уровень мРНК лептина не изменен. При сравнении уровней мРНК исследуемых адипокинов между пациентками с ожирением и ожирением и НУО выявлено единственное различие — уровень мРНК адипонектина в висцеральной жировой ткани пациенток с ожирением и НУО понижен в 2 раза ($p < 0,01$), по сравнению с пациентками без НУО.

При сравнении экспрессии в жировой ткани разной локализации установлено, что как у паци-

енток с ожирением, так и у пациенток с ожирением и НУО в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной уровни мРНК обоих адипокинов понижены: мРНК адипонектина в 3 раза ($p < 0,05$) при ожирении и в 2,5 раза ($p < 0,01$) при ожирении и НУО; мРНК лептина в 2,7 раза ($p < 0,01$) при ожирении и в 3,6 раза ($p < 0,01$) при ожирении и НУО.

При анализе эффекта бариатрических операций на экспрессию адипокинов в подкожной жировой ткани установлено, что через 12 месяцев после операции (пк12) уровень мРНК адипонектина понижается в 4,5 раза ($p < 0,01$) у пациенток с ожирением, а уровень мРНК лептина понижается в 3,1 раза ($p < 0,01$) у пациенток с ожирением и в 1,5 раза ($p < 0,05$) у пациенток с ожирением и НУО.

Для оценки связей между ИМТ и уровнями мРНК и белковых продуктов генов адипонектина и лептина в крови и жировой ткани разной локализации был применен корреляционный анализ. До операции уровень в крови лептина, но не адипонектина прямо коррелирует с исходным ИМТ как у пациенток с ожирением ($r = 0,67$, $p < 0,01$), так и у пациенток с ожирением и НУО ($r = 0,87$, $p < 0,01$). У пациенток с ожирением дооперационные уровни мРНК адипонектина и лептина в подкожной жировой ткани прямо коррелирует друг с другом ($r = 0,70$, $p < 0,01$). У пациенток с ожирением и НУО дооперационные уровни мРНК адипонектина и лептина прямо коррелирует друг с другом как в подкожной ($r = 0,65$, $p < 0,05$), так и в висцеральной жировой ткани ($r = 0,69$, $p < 0,05$). Кроме этого, у пациенток с ожирением и НУО наблюдается прямая корреляция исходного ИМТ с уровнями мРНК адипонектина ($r = 0,81$, $p < 0,01$) и лептина ($r = 0,76$, $p < 0,01$) в висцеральной жировой ткани. Ни для адипонектина, ни для лептина не обнаружено статистически значимых связей между уровнями их мРНК из жировой ткани различной локализации. Также не обнаружено статистически значимых связей между уровнями белковых продуктов исследуемых адипокинов в крови и их экспрессией на уровне мРНК в жировой ткани.

Обсуждение

В течение первого послеоперационного года у всех исследуемых пациентов с ожирением наблюдалось монотонное снижение ИМТ. Зарегистрированное изменение ИМТ сравнимо со значениями, полученными в предыдущих работах по анализу эффективности бариатрического лечения ожирения [16, 17]. Так же, как и в большинстве более ранних работ [12, 13], в исследуемой группе пациентов с ожирением циркулирующий в крови до операции

уровень адипонектина был понижен, а уровень лептина повышен, в то время как после бариатрического лечения уровни обоих адипокинов приблизились к референсным значениям. Выявленные изменения ИМТ и уровней адипокинов в крови подтверждают репрезентативность исследуемой выборки пациентов и дают основание использовать образцы их жировой ткани для анализа экспрессии адипокинов на уровне мРНК.

Накопленные к настоящему времени данные довольно отчетливо указывают на наличие существенных отличий в экспрессии адипокинов у здоровых людей с нормальной массой тела и у людей с ожирением. В частности, известно, что при ожирении в ПЖТ уровень мРНК адипонектина снижается [18, 19], в то время как данные о лептине противоречивы и свидетельствуют как о снижении [18], так и о повышении его уровня при ожирении [20]. В настоящей работе установлено, что, по сравнению с контрольной группой, у женщин с ожирением в ПЖТ уровень мРНК адипонектина понижен, а уровень мРНК лептина не изменен. Уменьшение количества мРНК адипонектина в ПЖТ может быть одной из причин пониженного уровня этого адипокина в крови. Повышенный уровень лептина в крови может быть следствием увеличения количества адипоцитов при ожирении, несмотря на зарегистрированную неизменность его экспрессии в ПЖТ. Кроме этого, ни для адипонектина, ни для лептина нами не обнаружено статистически значимых связей между уровнями их мРНК из жировой ткани различной локализации. Ранее подобное явление было описано для лептина [21] и может указывать на различие в организации молекулярных путей в этих двух локализациях жировой ткани.

В качестве фактора, влияющего на экспрессию адипокинов, показана роль гипоксии [22–25]. Результаты наших более ранних исследований, продемонстрировавших активацию маркеров гипоксии и воспаления в биоптатах жировой ткани пациентов с ожирением по сравнению со здоровым контролем, позволяют предположить, что гипоксия является вероятной причиной изменения экспрессии адипокинов при развитии ожирения. Другими факторами, влияющими на экспрессию адипокинов, могут являться изменения цитокинового профиля и активности липолиза вследствие дисрегуляции сигнальных путей с участием инкретинов.

В настоящей работе продемонстрирована депоспецифичная экспрессия адипокинов — при ожирении более высокий уровень мРНК адипонектина и лептина детектируется в ПЖТ, по сравнению с ВЖТ, независимо от наличия у пациентов НУО. Это согласуется с данными литературы о по-

вышении мРНК адипокинов в ПЖТ по сравнению с ВЖТ у индивидуумов с нормальной массой тела, пациентов с ожирением и пациентов с СД2 [26, 27]. Одной из причин различий в уровнях экспрессии адипокинов между разными депо жировой ткани может быть большая выраженность воспаления и гипоксии в ВЖТ.

Результаты нашей работы показали, что в обоих исследованных депо жировой ткани уровни мРНК лептина у лиц с ожирением не зависят от НУО, что соответствует данным литературы [21]. При этом было установлено, что уровень мРНК адипонектина в ВЖТ пациенток с ожирением и НУО понижен по сравнению с пациентками с ожирением и нормальным углеводным обменом. Это наблюдение согласуется с известными ранее данными о том, что при НУО экспрессия адипонектина уменьшается в висцеральной [28, 29], но не подкожной жировой ткани [30]. Появление у пациентов с ожирением НУО закономерно сопровождается большей выраженностью воспаления и гипоксии в ВЖТ, которые в свою очередь могут выступать в качестве негативных регуляторов экспрессии адипонектина. Кроме этого, известно, что экспрессия адипонектина в ВЖТ положительно регулируется инсулином [31]. В связи с этим зависимость уровней мРНК адипонектина в ВЖТ от наличия НУО может объясняться еще и тем, что при ожирении в ВЖТ более выражено нарушение чувствительности клеток к инсулину [32]. Нарушение регуляторных путей с участием инсулина может также обуславливать наблюдаемое в настоящей работе понижение в ответ на бариатрические вмешательства мРНК адипонектина в ПЖТ у пациентов с ожирением, но не у лиц с ожирением и НУО. Ранее в исследовании J. Chen и соавторов (2012) было показано, что бариатрические вмешательства приводят к повышению мРНК адипонектина в ВЖТ, но не ПЖТ [33]. Причина расхождения этих данных с нашими результатами может заключаться в том, что в исследовании J. Chen и соавторов (2012) у трети пациентов зарегистрированы ожирение, и сахарный диабет, при этом, в отличие от нашей работы, авторы не разделяли пациентов на подгруппы в зависимости от наличия НУО.

Положительное влияние бариатрических вмешательств на количество мРНК адипонектина в ВЖТ [33] может быть причиной повышения уровня этого адипокина в плазме после операции. Кроме этого, получены данные о том, что мышечные клетки способны экспрессировать адипонектин, причем его уровни в мышцах повышаются в ответ на ограничение энергии [34, 35]. Можно предположить, что мышечные клетки пациентов также

способны вносить вклад в повышение уровней циркулирующего адипонектина после бариатрических вмешательств.

В настоящей работе не обнаружено статистически значимых связей между уровнями белковых продуктов исследуемых адипокинов в крови и их экспрессией на уровне мРНК в жировой ткани. Ранее многие авторы отмечали отсутствие таких зависимостей для продуктов генов адипонектина и лептина [31, 35–38].

Причиной этого может являться существование дополнительных механизмов посттранскрипционной регуляции уровней этих адипокинов в плазме. В частности, известно, что после синтеза значительная доля адипонектина и лептина может не секретироваться, а запасаться в адипоцитах [39, 40]. Дополнительным фактором, влияющим на отсутствие связи между уровнями продуктов адипокинов в крови и жировой ткани, может быть их экспрессия в тканях, отличных от ПЖТ и ВЖТ, в частности, в скелетных мышцах [35].

Выводы

Результаты работы указывают на то, что уровни мРНК адипонектина и лептина в клетках жировой ткани зависят от локализации жировой ткани, наличия ожирения и НУО, а также меняются в ответ на бариатрические вмешательства.

Финансирование / Financial support

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17–75–30052). / The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation (project № 17–75–30052).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы /References

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2548–56.
3. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism.* 2015;64(1):131–45. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.016
4. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50(9):1511–25.
5. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin

- resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941–6.
6. Farooqi S, O’Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006;27(7):710–18.
 7. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponection in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930–5.
 8. Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Leptin and adiponectin in the female life course. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(5):381–7.
 9. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2000;1(1):47–56.
 10. Tchernof A. Visceral adipocytes and the metabolic syndrome. *Nutr Rev*. 2007;65(6 Pt 2):S24–9.
 11. Drolet R, Belanger C, Fortier M, Huot C, Mailloux J, Legare D et al. Fat depot-specific impact of visceral obesity on adipocyte adiponectin release in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(3):424–30. doi:10.1038/oby.2008.555
 12. Chen J, Pamuklar Z, Spagnoli A, Torquati A. Serum leptin levels are inversely correlated with omental gene expression of adiponectin and markedly decreased after gastric bypass surgery. *Surg Endosc*. 2012;26(5):1476–80. doi:10.1007/s00464-011-2059-5
 13. Savu MK, Phillips SA, Oh DK, Park K, Gerlan C, Ciaraldi TP et al. Response of adiponectin and its receptors to changes in metabolic state after gastric bypass surgery: dissociation between adipose tissue expression and circulating levels. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(2):172–80. doi:10.1016/j.soard.2008.08.013
 14. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med*. 2010;61:393–411. doi:10.1146/annurev.med.051308.105148
 15. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J Exp Biol*. 2018;221(Pt Suppl 1). pii: jeb162958. doi:10.1242/jeb.162958
 16. Hatoum IJ, Kaplan LM. Advantages of percent weight loss as a method of reporting weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(8):1519–25. doi:10.1002/oby.20186
 17. Corcelles R, Boules M, Froylich D, Hag A, Daigle CR, Aminian A et al. Total weight loss as the outcome measure of choice after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2016;26(8):1794–8. doi:10.1007/s11695-015-2022-y
 18. You T, Yang R, Lyles MF, Gong D, Nicklas BJ. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(4):E741–7.
 19. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996;271(18):10697–703.
 20. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995;1(9):950–3.
 21. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res*. 1996;28(12):690–3.
 22. Chen B, Lam KS, Wang Y, Wu D, Lam MC, Shen J et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(2):549–56.
 23. Magalang UJ, Cruff JP, Rajappan R, Hunter MG, Patel T, Marsh CB et al. Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(3):129–34. doi:10.1055/s-2008-1078738
 24. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Hypoxia induces leptin gene expression and secretion in human preadipocytes: differential effects of hypoxia on adipokine expression by preadipocytes. *J Endocrinol*. 2008;198(1):127–34. doi:10.1677/JOE-08-0156
 25. Al-Anazi A, Parhar R, Saleh S, Al-Hijailan R, Inglis A, Al-Jufan M et al. Intracellular calcium and NF- κ B regulate hypoxia-induced leptin, VEGF, IL-6 and adiponectin secretion in human adipocytes. *Life Sci*. 2018;212:275–284. doi:10.1016/j.lfs.2018.10.014
 26. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;219(1–2):9–15.
 27. Carmina E, Chu MC, Moran C, Tortoriello D, Vardhana P, Tena G et al. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):642–8.
 28. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD et al. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res*. 2000;1(2):81–8.
 29. Sirbu AE, Buburuzan L, Kevorkian S, Martin S, Barbu C, Copaescu C et al. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity. *Endokrynol Pol*. 2018;69(3):252–258. doi:10.5603/EP.a2018.0026
 30. Teijeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Salgado-Somoza A, Martinez-Comendador JM, Gonzalez-Juanatey JR. Diabetic and nondiabetic patients express similar adipose tissue adiponectin and leptin levels. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(7):1200–8. doi:10.1038/ijo.2010.30
 31. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288(5):1102–7.
 32. Stolic M, Russell A, Hutley L, Fielding G, Hay J, MacDonald G et al. Glucose uptake and insulin action in human adipose tissue — influence of BMI, anatomical depot and body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(1):17–23.
 33. Chen J, Spagnoli A, Torquati A. Omental gene expression of adiponectin correlates with degree of insulin sensitivity before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2012;22(3):472–7. doi:10.1007/s11695-011-0568-x
 34. Haluzik MM, Lacinova Z, Dolinkova M, Haluzikova D, Housa D, Horinek A et al. Improvement of insulin sensitivity after peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist treatment is accompanied by paradoxical increase of circulating resistin levels. *Endocrinology*. 2006;147(9):4517–24.
 35. Dolezalova R, Lacinova Z, Dolinkova M, Kleiblova P, Haluzikova D, Housa D et al. Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(5):674–8.
 36. Behre CJ, Gummesson A, Jernas M, Lystig TC, Fagerberg B, Carlsson B et al. Dissociation between adipose tissue expression and serum levels of adiponectin during and after diet-induced weight loss in obese subjects with and without the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2007;56(8):1022–8.
 37. Andersen PH, Kristensen K, Pedersen SB, Hjollund E, Schmitz O, Richelsen B. Effects of long-term total fasting and insulin on ob gene expression in obese patients. *Eur J Endocrinol*. 1997;137(3):229–33.
 38. Ranganathan S, Maffei M, Kern PA. Adipose tissue ob mRNA expression in humans: discordance with plasma leptin

and relationship with adipose TNFalpha expression. *J Lipid Res.* 1998;39 (4):724–30.

39. Wang ZV, Schraw TD, Kim JY, Khan T, Rajala MW, Follenzi A et al. Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention. *Mol Cell Biol.* 2007;27(10):3716–31.

40. Russell CD, Ricci MR, Brodin RE, Magill E, Fried SK. Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(3):E399–404.

Информация об авторах

Васильева Людмила Борисовна — младший научный сотрудник Группы клеточной биологии Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артемьева Марина Сергеевна — младший научный сотрудник НИЛ хирургии метаболических нарушений Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-эндокринолог;

Ма И — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник НИЛ трансфузиологии и эфферентной терапии Института онкологии и гематологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кондратов Кирилл Александрович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Анопова Анна Дмитриевна — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Неймарк Александр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ хирургии метаболических нарушений ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-хирург, президент Российского общества бариатрических хирургов;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Федоров Антон Владимирович — кандидат биологических наук, заведующий НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Vasileva L. Borisovna, Junior Researcher, Group of Cell Biology, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Marina S. Artemyeva, MD, Endocrinologist, Junior Researcher, Laboratory of Surgery of Metabolic Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Ma Yi, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Transfusion and Efferent Therapy, Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Centre;

Kirill A. Kondratov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Anna D. Anopova, MD, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander E. Neymark, MD, PhD, Head, Laboratory of Surgery of Metabolic Disorders, Almazov National Medical Research Centre, President, Russian Society of Bariatric Surgeons;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor, Department of Internal Diseases # 2 with the Course of Endocrinology n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anton V. Fedorov, PhD, Head, Laboratory of Molecular and Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.