

УДК 616.36-00.3-826-092:616-056.52:612.017

Куриная Е.Г.

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 15 В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

Неалкогольная жировая болезнь печени и ожирение являются наиболее широко распространёнными коморбидными состояниями, потенцирующими течение каждой из составляющих нозологических единиц. Основную патогенетическую роль в развитии данных состояний играет синдром инсулинорезистентности, формирующийся в условиях хронического системного воспаления низкой градации. Выявлено повышение концентраций интерлейкина 15 у пациентов НАЖБП, которое достигало максимальных значений у пациентов с сопутствующим ожирением. Выявлены зависимости концентрации данного цитокина от ИМТ и окружности талии.

Ключевые слова: интерлейкин 15, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирением, хроническое системное воспаление низкой градации.

Исследование было проведено в ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины» (Отдел заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта) в рамках НИР «Выявление генетического полиморфизма гена ADIPOR2 и особенностей клинического течения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с кардиоваскулярным риском», № гос. регистрации 0113U001139.

В последние десятилетия наблюдается неуклонное возрастание распространённости неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – патологического состояния, характеризующегося наличием жировых включений в гепатоцитах по гистологическим данным или результатам инструментальных исследований при отсутствии иных причин развития стеатоза. В свою очередь, урбанистический образ жизни, а также нерациональное питание способствуют росту заболеваемости ожирением [5].

В основе НАЖБП и ожирения лежат общие патологические процессы, одним из важных этапов которых является формирование синдрома резистентности к инсулину (ИР), что в свою очередь обусловлено хроническим системным воспалением низкой градации [7]. Накопление липидов в белой жировой ткани (БЖТ) стимулирует макрофаги синтезировать фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), что в свою очередь инициирует секрецию хемокинов и активизацию иммунных клеток [14]. Длительная циркуляция провоспалительных цитокинов формирует прочную положительную обратную связь, поддерживает хроническое воспаление в БЖТ у тучных индивидуумов и ингибирует трансдукцию сигнала с рецепторов инсулина, способствуя снижению чувствительности тканей к данному гормону [12].

Несмотря на множество исследований, посвященных изучению данной проблемы, молекулярные механизмы взаимосвязи представленных патологических состояний полностью не раскрыты, а более детальное понимание процессов персистенции хронического системного воспаления позволит прогнозировать течение, предотвращать развитие и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени при сопутствующем ожирении.

Интерлейкин 15 (IL-15) – цитокин, секретруемый различными типами клеток, обладаю-

щий широким спектром биологических функций, что было продемонстрировано в исследованиях *in vivo*: повышение чувствительности тканей к инсулину, угнетение липогенеза, потенцирование окисления жирных кислот, предотвращение избыточного развития жировой ткани и развития ожирения, и т.д.

IL-15, синтезируемый макрофагами, участвует в процессах формирования, персистенции и активации клеток натуральных киллеров (NK) и Т-клеток эффекторной памяти CD8⁺ [13]. Кроме того, IL-15 индуцирует липолитическую активность в БЖТ, тем самым уменьшая депонирование липидов [1,2], что, совместно с повышением уровня экспрессии IL-15 скелетной мускулатурой в результате физических упражнений, позволило предположить, что IL-15 может препятствовать развитию ожирения и формированию жировой дистрофии печени [10]. Однако результаты других исследований показали повышение экспрессии IL-15 и его сывороточной концентрации при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени [6].

Учитывая наличие противоречивых данных о роли IL-15 в развитии хронического системного воспаления низкой градации, и, в частности, роль IL-15 в развитии НАЖБП и ожирения представляет собой несомненный интерес.

Цель работы

Оценка концентрации IL-15 у пациентов НАЖБП с сопутствующим ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 81 больной НАЖБП (48 мужчин и 52 женщин): 47 пациентов с сопутствующим ожирением, и 53 - с нормальным весом. Возраст пациентов колебался в пределах от 29 до 54 лет и в среднем 48,62±9,87 лет. Все больные находились на лечении в ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины».

Группу контроля составили 18 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование одобрено местным комитетом по биоэтике и проведено в соответствии с принципами, обозначенными в Хельсинкской декларации. У всех пациентов исключены другие причины формирования жировой дистрофии печени - злоупотребление алкоголем (употребление для мужчин более 50 г этанола в неделю, для женщин - менее 30 г этанола в неделю в течение последнего года); инфицирования HBV-, HCV-, HDV-вирусами наличие аутоиммунного или лекарственного гепатита, болезни Коновалова-Вильсона, идиопатического гемохроматоза и врожденной недостаточности α 1-антитрипсина. В исследование также не включали пациентов с тяжелыми стадиями фиброза печени и циррозом, больных с декомпенсацией сахарного диабета и нуждающихся в инсулинотерапии. Верификацию НАЖХП проводили на основании ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также клинико-инструментальных данных. Диагноз ожирения устанавливали согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ (1997) по расчетному показателю индекса массы тела (ИМТ). Тип анатомического распределения жира оценивали по антропометрическим показателям - окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и их соотношение (ОТ / ОБ). Перед началом исследования все пациенты подписали информированное согласие.

Концентрации общего холестерина (ХС) и его фракций - ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов определяли ферментативным методом на биохимическом анализаторе "Humalyzer" (№2106-1709, Германия) с использованием набора реактивов ("Human", Германия). ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по стандартной формуле (Friedewald WT). Концентрацию ХС в сос-

таве липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по соотношению ТГ / 2,22.

Концентрацию интерлейкина 15 оценивали с помощью набора реагентов RayBioHuman IL-15 ELISAKit.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программного обеспечения SPSS V 11.0. Все количественные данные представлены в виде дескриптивных характеристик: среднего, стандартного отклонения.

Для определения взаимосвязи между зависимыми и независимыми переменными использовали анализ линейной регрессии и коэффициент корреляции Пирсона. Статистическую значимость между средними групп оценивали по t-критерию Стьюдента для нечетных выборок; различия рассматривались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Основные антропометрические характеристики обследованных больных НАЖХП приведены в табл.

При анализе результатов обследования групп пациентов были получены статистически достоверные изменения массы тела и характера распределения жировой ткани. Показатель соотношения ОТ/ОБ, отражающий абдоминальный тип ожирения, превышал значение 1,0 у всех больных НАЖБП, принимал максимальные значения в группе пациентов с сопутствующим ожирением, и достоверно превышал соответствующий показатель у практически здоровых добровольцев. Полученные данные подтверждают результаты других исследований, в которых было показано, что распространённость НАЖБП возрастает по мере повышения ИМТ, а наличие ожирения и абдоминальный тип распределения жировой ткани способствуют формированию НАЖБП.

Таблица
Основные антропометрические характеристики обследованных больных

Показатель	Больные НАЖБП и ожирением (N=47)	Больные НАЖБП (N=53)	Группа контроля (N=18)
ИМТ, кг/м ²	34,18±0,68 ^{***}	26,08±1,12 ^{**}	23,81±0,76 ^{****}
ОТ, см	114,02±3,69 ^{**}	97,59±5,62 ^{***}	84,32±3,08 ^{****}
ОБ, см	109,24±4,18 ^{***}	97,52±1,39 ^{***}	97,51±2,69
ОТ/ОБ, усл. ед.	1,03±0,11	1,02±0,22	0,87±0,13

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,05$ при сравнении с больными НАЖБП и нормальной массой тела;

*** - $p < 0,05$ при сравнении с больными НАЖБП и сопутствующим ожирением.

Анализ основных биохимических показателей обследованных больных показал, что достоверных различий в функциональных пробах печени не наблюдалось. При сравнении показателей углеводного обмена, было установлено, что гликемия у пациентов с НАЖБП возросла по сравнению с группой контроля. У больных НАЖБП с сопутствующим ожирением гликемия натощак составляла (5,78±0,11) ммоль/л и достоверно превышала данный показатель пациентов НАЖБП с нормальной массой тела -

(5,21±0,11) ммоль/л, $p < 0,05$. При этом средняя концентрация глюкозы в сыворотке крови больных НАЖБП и нормальной массой тела была статистически достоверно выше таковой группы контроля ((4,71±0,11) ммоль/л против (5,21±0,11) ммоль/л, $p < 0,05$). На фоне повышения гликемии у пациентов НАЖБП вне зависимости от наличия ожирения наблюдалось повышение концентраций инсулина. Так, у больных НАЖБП были выявлены максимальные уровни инсулина, которые составляли

(13,41±2,11) мкЕд/мл и статистически достоверно превышали данный показатель больных НАЖБП без ожирения – (9,74±1,21) мкЕд/мл, $p < 0,05$.

У больных НАЖБП также наблюдались и изменения липидного спектра, демонстрирующие формирование проатерогенного профиля у больных НАЖБП.

Полученные изменения свидетельствуют о развитии нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с НАЖБП, подтверждая участие ИР в развитии НАЖБП.

Показано, что минимальные концентрации IL-15 наблюдались в контрольной группе, и составляли 1,79 [1,65; 1,88] пг/мл (рис. 1).

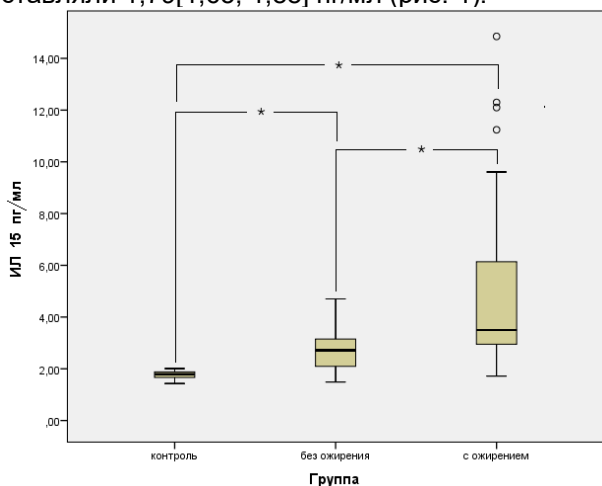


Рис. 1. Концентрации IL-15 у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением, у больных НАЖБП и нормальной массой тела, а также у практически здоровых добровольцев. * - $p < 0,05$, при сравнении между группами различия статистически достоверны.

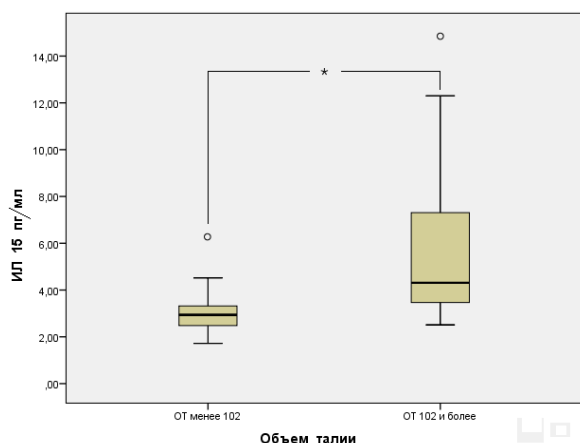


Рис. 2. Концентрации IL-15 у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением в зависимости от ОТ. * - $p < 0,05$, при сравнении между группами различия статистически достоверны.

При сравнении групп было выявлено, что максимальные концентрации данного цитокина наблюдались у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением и составляли 3,50 [2,94;

6,21] пг/мл и достоверно превышали данный показатель группы больных НАЖБП при нормальной массе тела, $p < 0,05$. Содержание в сыворотке крови IL-15 у больных НАЖБП без сопутствующего ожирения составляла 2,71 [2,09; 3,15] пг/мл и также достоверно превышала его среднюю концентрацию в группе здоровых добровольцев, $p < 0,05$.

Интересные результаты были получены при разделении пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением на две группы в зависимости от окружности талии (рис. 2).

В группе больных с НАЖБП и сопутствующим ожирением, у которых ОТ превышал 102 см, концентрация IL-15 составляла 2,94 [2,38; 3,32] пг/мл и достоверно превышала его содержание в сыворотке крови у больных НАЖБП и ожирением, у которых ОТ не достигала 102 см, у которых средний уровень IL-15 составлял 4,31 [3,43; 7,32] пг/мл. При этом сравнение последней группы с когортой больных НАЖБП и нормальной массой тела не выявило достоверных различий в уровнях IL-15, $p > 0,05$.

При анализе корреляционных связей обнаружена статистически достоверная сильная положительная связь между содержанием IL-15 и ИМТ: коэффициент корреляции составил 0,71, $p < 0,05$. Также уровень IL-15 в сыворотке крови напрямую коррелировал с окружностью талии: коэффициент корреляции составил 0,70, $p < 0,05$.

Таким образом, важное значение в развитии синдрома ИР имеет не только формирование избыточной массы тела или ожирения, а тип распределения жировой ткани. Полученные данные не подтверждают факт наличия эндокринной оси реализации эффектов IL-15, то есть то, что синтез данного цитокина миоцитами инициирует физическая активность, и то, что IL-15 обладает протективными свойствами относительно развития осложнений метаболического синдрома, а говорит скорее об аутокринно-паракринной регуляции IL-15 в жировой ткани. Полученные данные совпадают с результатами исследования, проведенного Lacraz G. [8] о том, что цитокин IL-15 обладает провоспалительными свойствами, что можно объяснить ингибирующим эффектом относительно адаптивного термогенеза в жировой ткани. У животных с генетически детерминированным дефицитом IL-15 при питании с избытком жиров наблюдается повышенный термогенный потенциал адипоцитов бурой жировой ткани, что коррелирует с резистентностью к увеличению веса и потери чувствительности к инсулину при нерациональном питании. Кроме того, у животных с подобными генетическими особенностями наблюдаются менее интенсивные манифестации метаболического синдрома, таких как жировая дистрофия печени [4] и дислипидемия. А животные с генетически детерминированным дефицитом IL-15R α обладают резистентностью к развитию

ожирения [9].

Это дает основания предположить, что положительный эффект физических упражнений опосредован другими факторами, такими как иризин или метеорино-подобным гормоном, которые также секретируются мышечной тканью и способствуют снижению резистентности к инсулину [3,11].

Выводы

Неалкогольная жировая болезнь печени и ожирение – патологические состояния, в основе которых лежит формирование синдрома инсулинорезистентности. Концентрации IL-15 возрастают у больных НАЖБП и коррелируют с показателями окружности талии и индекса массы тела. Вероятно, можно предположить роль IL-15 в развитии и поддержании хронического системного воспаления низкой градации.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением влияния IL-15 на инициацию и прогрессирование стеатоза печени.

Литература

1. Ajuwon K.M. Direct regulation of lipolysis by interleukin-15 in primary pig adipocytes / K.M. Ajuwon, M.E. Spurlock // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2004. - Vol. 287. - P. R608-611.
2. Barra N.G. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes / N.G. Barra, S. Reid, R. MacKenzie [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. - 2010. - Vol. 18. - P. 1601-1607.
3. Bostrom P. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / P. Bostrom, J.

4. Wu, M.P. Jedrychowski [et al.] // *Nature*. - 2012. - Vol. 481. - P. 463-468.
4. Cepero-Donates Y. Interleukin-15-mediated inflammation promotes non-alcoholic fatty liver disease / Y. Cepero-Donates, G. Lacraz, F. Ghobadi [et al.] // *Cytokine*. - 2016. - Vol. 82. - P. 102-111.
5. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants / N.R.F. Collaboration // *Lancet*. - 2016. - Vol. 387. - P. 1377-1396.
6. Dozio E. Interleukin-15 and soluble interleukin-15 receptor alpha in coronary artery disease patients: association with epicardial fat and indices of adipose tissue distribution / E. Dozio, A.E. Malavazos, E. Vianello [et al.] // *PLoS One*. - 2014. - Vol. 9. - P. e90960.
7. Johnson A.R. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity / A.R. Johnson, J.J. Milner, L. Makowski // *Immunol. Rev.* - 2012. - Vol. 249. - P. 218-238.
8. Lacraz G. Deficiency of Interleukin-15 Confers Resistance to Obesity by Diminishing Inflammation and Enhancing the Thermogenic Function of Adipose Tissues / G. Lacraz, V. Rakotoarivelo, S.M. Labbe [et al.] // *PLoS One*. - 2016. - Vol. 11. - P. e0162995.
9. Loro E. IL-15Ralpha is a determinant of muscle fuel utilization, and its loss protects against obesity / E. Loro, E.L. Seifert, C. Moffat [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2015. - Vol. 309. - P. 835-844.
10. Nielsen A.R. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15 / A.R. Nielsen, B.K. Pedersen // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* - 2007. - Vol. 32. - P. 833-839.
11. Rao R.R. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis / R.R. Rao, J.Z. Long, J.P. White [et al.] // *Cell*. - 2014. - Vol. 157. - P. 1279-1291.
12. Rui L. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2 / L. Rui, M. Yuan, D. Frantz [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2002. - Vol. 277. - P. 42394-42398.
13. Waldmann T. A. The biology of IL-15: implications for cancer therapy and the treatment of autoimmune disorders / T.A. Waldmann // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* - 2013. - Vol. 16. - P. S28-30.
14. Weisberg S. P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 112. - P. 1796-1808.

Реферат

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ 15 У ПАТОГЕНЕЗІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Курінна О.Г.

Ключові слова: інтерлейкін 15, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, хронічне системне запалення низької градції

Неалкогольна жирова хвороба печінки і ожиріння є найбільш широко розповсюдженими коморбідними станами, що підсилюють перебіг кожної зі складових нозологічних одиниць. Основну патогенетичну роль у розвитку даних захворювань відіграє синдром інсулінорезистентності, що формується в умовах хронічного системного запалення низької градції. Виявлено підвищення концентрацій інтерлейкіна 15 у пацієнтів НАЖБП, яке досягало максимальних значень у пацієнтів з супутнім ожирінням. Вміст даного цитокіну корелював з ІМТ та окружністю талії.

Summary

INTERLEUKIN 15 IN PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH OBESITY

Kurinna A.G.

Key words: interleukin 15, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, low-grade chronic systemic inflammation.

Non-alcoholic fatty liver disease and obesity are the most prevalent co morbid conditions that enhance the course of each other. The major pathogenic role in the development of these diseases belongs to insulin resistance syndrome that occurs in conditions of low-grade chronic systemic inflammation. Increased concentrations of interleukin 15 were observed in patients with non-alcoholic fatty liver disease, which reached maximum values in patients with concomitant obesity. The content of this cytokine correlated with BMI and waist circumference.