

Асоціація ліпокаліну-2 з про-/антиатерогенними чинниками у хворих на цукровий діабет 2 типу

М.Ю. Горшунська

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Резюме. Ліпокалін-2 (Лк2, асоційований із желатиназою нейтрофілів ліпокалін) являє собою адипокін, задіяний у процесах апоптозу та запалення. Припускають подвійну роль Лк2 за умов ожиріння та інсулінорезистентності (ІР), але конкретні механізми не визначено. **Мета:** виявити зв'язки між рівнями Лк2 і широким спектром про-/антиатерогенних чинників у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2). **Методи.** Обстежено 61 хворого на ЦД2 (ч/ж: 34/27) з субоптимальним або поганим глікемічним контролем та дисліпідемією, із надлишковою масою тіла або ожирінням. Контрольна група: 12 здорових осіб відповідного віку. Визначили показники ІР, оксидативного стресу і системного запалення включно з адипокінами. **Результати.** В обстежених хворих на ЦД2 виявлено знижені рівні Лк2, які прямо та тісно корелювали з рівнями проатерогенної матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), що була від'ємно асоційована з антиатерогенним високомолекулярним адипонектином за відсутності достовірного зв'язку останнього з Лк2. Не виявлено кореляцій Лк2 з параметрами ІР та ожиріння. **Висновок.** Результати засвідчують подвійний ефект Лк2 щодо атерогенезу, а саме, проатерогенний вплив, обумовлений комплексуванням із ММП-9, та можливі антиатерогенні властивості вільної форми Лк2 у хворих на ЦД2. Доведено обмежену інформативність Лк2 в якості маркера метаболічних порушень, притаманних ЦД2.

Ключові слова: ліпокалін-2, цукровий діабет 2 типу, атерогенез.

Ліпокалін-2 (Лк2), також відомий як асоційований із желатиназою нейтрофілів ліпокалін у людини, або 24p3 в мишей, являє собою нещодавно ідентифікований адипокін, який поряд із ретинолзв'язувальним протеїном-4 та α_2 -мікроглобуліном належить до суперсімейства ліпокалінів. Ці невеликі (25 кДа для Лк2) циркулюючі білки зв'язують

та транспортують широке коло гідрофобних молекул, включно з ретиноїдами, жирними кислотами, простагландінами, білівердином, порфіринами, феромонами, стероїдами та бактеріальними сидерофорами, що визначає широку біологічну активність ліпокалінів [1,2]. Ліпокалін-2 експресується в цілій низці тканин, у тому числі в нейтрофілах, резидентних макрофагах, гепатоцитах, адипоцитах, клітинах нирок, і задіяний у таких процесах як апоптоз, запалення, гомеостаз заліза, пухлиноутворення та вроджений імунітет [2,3].

* адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176, Україна. E-mail: maryanagr@mail.ru

В експериментах *in vivo* доведено активацію експресії мРНК Лк2 в білій та бурій жировій тканині, а також у печінці мишей внаслідок голодування та холодного стресу [4], а *in vitro* (ЗТЗ-Л1 адипоцити) серед прозапальних цитокінів найбільший ефект на синтез та секрецію Лк2 продемонстрували фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерферон-гамма та інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1 β) [4,5], крім того, ген Лк2 був ідентифікований як новий ІЛ-17-індукований ген [6]. Виявлено, що експресію Лк2 підвищують такі чинники, асоційовані з інсулінорезистентністю (ІР): ліпополісахариди, глюкокортикоїди та інсулін. Проте інсулінсенситайзери (тіазолідиндіони) її знижують [5,7]. Слід також відзначити, що інсулін стимулює експресію Лк2 дозозалежним шляхом, але цей ефект гальмується за умов низьких рівнів глюкози. Крім того, доведено, що насичені жирні кислоти є активнішими стимуляторами синтезу та секреції цього адипокіну, ніж поліненасичені [4].

Ряд досліджень довели, що промоторна область гену Лк2 містить відносно велику кількість сайтів зв'язування для транскрипційних факторів, таких як ядерний фактор легкого каппа-ланцюга-енхансера активованих В-клітин (NF- κ B) і білки, що зв'язують енхансер ССААТ (С/ЕВР), та елементи відповіді для ядерних рецепторів включно з елементами відповіді на ретиноеву кислоту та глюкокортикоїди [4,6,8]. Додатково, у промоторній області гену Лк2 миші та людини було виявлено елементи відповіді на естрогени, що засвідчує функціонування гену Лк2 в якості безпосереднього гена-мішені рецептора естрогенів [9]. Більше того, доведено, що дефіцит Лк2 призводить до порушення біосинтезу естрадіолу та сигналіngu його рецепторів у жировій тканині, що може бути складовою формування статевих розбіжностей ризику розвитку пов'язаних з ожирінням кардіоваскулярних захворювань [10].

Вищенаведене обґрунтовує думку про те, що транскрипційна активність гену Лк2, в першу чергу, у жировій тканині, асоційована із запаленням та ожирінням. Дійсно, дослідження Zhang J. та співавторів (2008) характеризують Лк2 як новий адипокін, що діє в якості антагоніста ефекту прозапальних молекул на запалення та секрецію адипокінів, у зв'язку з чим підвищені рівні Лк2 можуть чинити захисний вплив [11]. Так, додавання Лк2 нокаутним за цим геном мишам підвищувало експресію проліфератором пероксидом-активованого рецептора-гамма (PPAR- γ) та його генів-мішеней (адипонектину, лептину, синтази жирних кислот та ліпопротеїнліпази) в адипоцитах.

Водночас Лк2 протидіяв впливу ФНП- α на адипоцити та макрофаги: відвертав продукцію ІЛ-6 та білка хемотаксису моноцитів-1, індуковану ФНП- α , зменшував ефекти ФНП- α на поглинання глюкози та повністю відвертав гальмування секреції лептину та адипонектину. Злам експресії Лк2 призводив до зменшення експресії PPAR- γ , що свідчить про реалізацію антизапального ефекту Лк2 за прямим або непрямим механізмом через гальмування NF- κ B [11]. Більш того, нещодавно з'явилися докази притаманної Лк2 властивості селективного модулятора активації PPAR- γ та, таким чином, його важливої ролі в регуляції ліпідного гомеостазу та витрат енергії [12].

Разом із тим, результати про роль Лк2 в розвитку ожиріння та ІР, отримані *in vivo* та в клінічних дослідженнях, залишаються суперечливими. Так, існують докази збільшення мРНК та рівнів білка Лк2 в біоптатах жирової тканини від 47 осіб з ожирінням [13]. При цьому визначено, що експресія гена та білок позитивно корелювали із маркерами запалення. Рівні Лк2 в циркуляції були подібні виявленим у худих осіб, проте спостерігалось збільшення комплексів Лк2 з матричною металопротеїназою-9 (ММП-9), яка відповідає за розриви атероматозних бляшок, як і чітка кореляція між Лк2 та активностями ММП-2 і ММП-9. Вищенаведене засвідчує залучення Лк2 до хронічного запалення за наявності ожиріння [13]. При дослідженні 100 здорових чоловіків середнього віку з нормальним метаболізмом була відсутня кореляція між циркуляторними рівнями ліпокалінів (Лк2, простагландин-D2-синтаза, ретинол-зв'язувальний протеїн-4) та ІР, визначеною за технікою еуглікемічного затискача [14]. Крім того, Лк2 позитивно корелював з ІЛ-6, розчинними рецепторами 1 та 2 до ФНП, та негативно – із холестерином ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в сироватці. За даними одного дослідження, рівні Лк2 в сироватці корелювали із обводом талії, відсотком жиру, систолічним артеріальним тиском, рівнями глюкози, інсуліну, тригліцеридів та маркерами хронічного запалення [3], а значущість цих результатів зберігалася після корекції за віком та статтю. В іншій роботі визначено підвищення рівнів Лк2 в сироватці пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС,) яке було незалежно асоційоване з атеросклерозом [15]. Таким чином, попри те, що Лк2 зв'язаний із запаленням, його специфічна роль визначена недостатньо. Більш того, хоча існують повідомлення щодо можливої подвійної ролі Лк2 за умов ожиріння та ІР [16], конкретні механізми залишаються невизначеними або потребують уточнень.

Оригінальні дослідження

Метою дослідження було виявлення зв'язків між рівнями Лк2 та широким спектром про- та антиатерогенних чинників у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) з надлишковою масою тіла або ожирінням.

Матеріали та методи

Обстежено 61 хворого на ЦД2 (ч/ж: 34/27, тривалість захворювання $6,29 \pm 0,67$ року) з субоптимальним або поганим глікемічним контролем (згідно з рекомендаціями NICE, 2014), із надлишковою масою тіла або ожирінням, з обтяженістю ІХС в 35 випадках, гіпертонічною хворобою – у 46 випадках (їх поєднання верифіковано в 32 осіб). Крім того, діагностовано значну кількість діабетичних мікроангіопатій, зокрема, ретинопатії – у 50 випадках. Антидіабетична терапія включала пероральні цукрознижувальні препарати – сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. Біохімічні та гормональні дослідження були проведені на базі Національного інституту охорони громадського здоров'я та екології (м. Білтховен, Нідерланди). Контрольну групу склали 12 здорових осіб відповідного віку. На додаток до загальноприйнятого лабораторного дослідження, за допомогою спектрофотометричного, хроматографічного та імуноферментного методів дослідження в сироватці/плазмі крові або в еритроцитах визначали низку показників, які характеризують ІР, оксидативний стрес, антиоксидантний захист і системне запалення (цитокіни, адипоцитокіни та білки гострої фази).

Вміст загального глутатіону в еритроцитах визначали за допомогою комерційних наборів Randox і Ransod («Randox Laboratories Ltd», Велика Британія). Вміст відновленого та окисленого глутатіону в еритроцитах визначали колориметрично. Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) вимірювали з використанням набору «Wako Diagnostics» (США).

Із використанням імуноферментних методів відповідно до інструкцій виробника було визначено такі параметри: високочутливий С-реактивний протеїн (вчСРП, «Roche Diagnostics», Швейцарія), ІЛ-6, ФНП- α («R&D Systems», Велика Британія), резистин, остеопротегерин, ММП-9 («RayBiotech», США), ретинол-зв'язувальний протеїн-4 («ICL», США), лептин, програнулін, васпін, оментин-1, Лк2 («Biovendor», Чеська Республіка), адипонектин загальний та

адипонектин із високою молекулярною вагою (ВМВ) («ALPCO Diagnostics», США), інсулін («DRG», Німеччина). ІР оцінювали за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [17], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [18]. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного комплексу SPSS, версія 13. Результати подано як середньоарифметичні зі статистичною похибкою. Нормальність розподілу кількісних перемінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний t-критерій Стьюдента, для порівняння перемінних із вільним розподілом – U-критерій Манна-Уїтні. Для верифікації зв'язку між показниками використано рангову кореляцію Спірмена. Перевірку нульових гіпотез проведено на рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

В обстежених хворих на ЦД2 поза залежністю від наявності ускладнень порівняно з контрольними здоровими особами відповідного віку визначено достовірну гіперглікемію, дисліпідемію (гіпертригліцеридемію, знижений рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень ВЖК), ІР (суттєве підвищення інсулінемії натще, індексу НОМА-ІР, зниження QUICKI та рівня загального і високомолекулярного адипонектину в крові), посилення перекисного окиснення ліпідів (зниження загального та відновленого глутатіону в еритроцитах) та хронічне за-

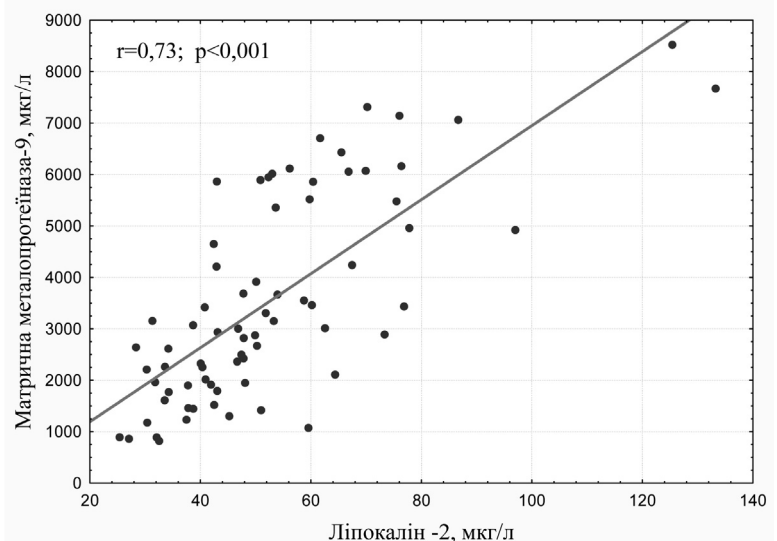


Рисунок. Кореляційний зв'язок циркуляторних рівнів ліпокаліну-2 та матричної металопротеїнази-9 в обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу ($k=75$).

Таблиця. Клініко-біохімічна характеристика обстежених осіб

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на цукровий діабет 2 типу, (n=61)	Контрольна група, (n=12)	Вірогідність різниці, p
Вік, роки	53,93±1,20	53,80±0,48	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,68±0,77	26,80±0,76	<0,001
Обвід талії/ обвід стегон	0,90±0,01	0,78±0,01	<0,001
Систолічний тиск, мм рт.ст.	143,22±3,10	123,36±5,20	<0,001
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	89,56±2,04	79,42±3,41	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	8,97±0,37	5,21±0,11	<0,001
HbA _{1c} , %	7,80±0,18	6,20±0,19	<0,0001
Інсулін, пмоль/л	131,72±11,57	85,21±8,00	<0,001
НОМА-IR індекс, ум. од.	8,01±0,76	3,06±0,28	<0,0001
QUICKI, ум. од.	0,47±0,01	0,56±0,01	<0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	3,78±0,80	1,56±0,20	<0,05
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	1,19±0,07	0,70±0,06	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98±0,04	1,51±0,09	<0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,27±0,15	3,84±0,30	>0,05
Високочутливий C-реактивний протеїн, мг/л	7,16±2,12	3,36±0,91	0,1<p<0,05
Фактор некрозу пухлин-α, нг/л	3,29±0,71	1,73±0,46	<0,05
Інтерлейкін-6, нг/л	10,06±1,37	3,37±0,83	<0,02
Інтерлейкін-1β, нг/л	0,17±0,07	0,11±0,02	>0,05
Феритин, мкг/л	522,85±81,00	32,47±12,71	<0,001
Трансферин, г/л	2,89±0,05	2,92±0,14	>0,05
Гаптоглобін, г/л	1,54±0,06	1,24±0,13	>0,05
Ретинол-зв'язуючий протеїн-4, мг/л	33,38±1,34	23,01±1,82	<0,05
Лептин, мкг/л	64,08±7,75	11,52±1,87	<0,001
Васпін, мкг/л	0,62±0,28	0,21±0,06	<0,05
Оментин-1, мкг/л	511,67±22,50	515,78±44,93	>0,05
Остеопротегерин, нг/л	423,23±25,28	312,56±24,78	<0,002
Програнулін, нг/мл	29,23±0,72	29,83±2,21	>0,05
Резистин, нг/мл	4,71±0,32	4,02±0,28	0,1<p<0,05
Загальний адипонектин, мг/л	5,96±0,34	11,81±1,35	<0,0001
Адипонектин високої молекулярної ваги, мг/л	2,70±0,20	6,78±1,05	<0,0001
Ліпокалін-2, мкг/л	48,03±2,27	59,06±3,85	<0,05
Матриксна металопротеїназа-9, мг/л	3,47±0,32	3,87±0,52	>0,05
Загальний глутатіон, мкмоль/ммоль Hb	39,10±2,50	67,38±7,31	<0,0001
Відновлений глутатіон, мкмоль/ммоль Hb	29,80±2,15	50,52±4,44	<0,0001

палення (підвищення вчСРП, ФНП-α, феритину та остеопротегерину в крові) (таблиця). Рівні креатиніну та загального білірубину в пацієнтів були в межах норми. Крім того, в обстежених хворих на ЦД2 було виявлено зниження рівнів Лк2 в плазмі крові (див. табл.), які прямо та тісно корелювали з рівнями проатерогенної ММП-9, що циркулює в комплексі з Лк2 для регуляції її протеазної активності та збереження стабільності [19] (рисунок). Слід підкреслити відсутність статевих розбіжностей показника Лк2 в дослідженій групі хворих (47,25±2,68 мкг/л у жінок проти 49,55±2,42 мкг/л у чоловіків, p>0,05) за умов збереження нормального метаболічного диморфізму рівнів лептину (79,51±8,09 мкг/л у жінок проти 47,36±7,63 мкг/л у чоловіків, p<0,02) та феритину (288,31±20,52 мкг/л у жінок проти 580,46±42,33 мкг/л у чоловіків, p<0,01) на тлі співставного ступеня ожиріння (індекс маси тіла 31,87±0,32 кг/м² у жінок проти 31,35±0,32 кг/м² у чоловіків, p>0,05; обвід талії/ обвід стегон: 0,98±0,03 у жінок проти 1,00±0,01 у чоловіків, p>0,05).

У свою чергу, ММП-9 була від'ємно асоційована з таким потужним антиатерогенним адипоцитокіном, як адипонектин ВМВ (r=-0,347; p=0,023). Привертає увагу відсутність аналогічного достовірного зв'язку з адипонектином ВМВ у Лк2 (p=0,155), яка може свідчити на користь антиатерогенного характеру вільної форми цього адипокіну у хворих на ЦД2 та/або його подвійної ролі залежно від ліганду, що транспортується [16,19,20]. Відмічена пряма кореляція Лк2 з інсуліном (r=0,353; p=0,025) на тлі оберненої – із глікемією (r=-0,244; p=0,039) відповідає наявним у попередніх дослідженнях доказам щодо стимулювальної дії гормону на синтез та секрецію Лк2, більшою мірою, за умов нормоглікемії [7], що підтверджується відсутністю зв'язків Лк2 з індексами ІР. Виявлені значущі асоціації, а саме, пряма – із резистином (r=0,531; p<0,001) за відсутності зв'язку з іншими цитокінами, обернені – із загальним (r=-0,319; p=0,006), відновленим (r=-0,237; p=0,045) та окисненим глутатіоном (r=-0,379; p=0,001), ймовірно, пов'язані з активним синтезом Лк2 в імунних клітинах за ІР, системного запалення та оксидативного стресу. З іншого боку, не було визначено кореляційних зв'язків Лк2 з параметрами, які характеризують ожиріння та/або дисліпідемію, що співпадає з даними ряду авторів [21,22] та може бути пояснено переважанням авто- і паракринних ефектів цього адипокіну над системними відносно функції жирової тканини і потребує додаткових досліджень на клітинному рівні.

Оригінальні дослідження

Слід наголосити, що визначені в нашій роботі розбіжності з даними ряду літературних джерел відносно збільшення Лк2 в циркуляції за умов ожиріння та ІР можуть бути пов'язані із задовільним станом функції нирок хворих на ЦД2, залучених до експерименту, оскільки відомо, що суттєве зростання Лк2 є маркером гострого ураження нирок [23]. Водночас не було знайдено асоціації Лк2 з рівнями креатиніну в крові або сечі. Також важливим фактором, що впливає на отриманий результат, є тип дослідженого зразка крові, а саме, у сироватці чи в плазмі крові було оцінено рівні Лк2. Оскільки нейтрофіли є важливим джерелом цього адипокіну, визначення його рівнів у сироватці (на відміну від нашого експерименту) більшою мірою віддзеркалює гострі запальні стани, в тому числі, у судинах, що вносить суттєві коливання в отриманих результатах між різними дослідженнями [21-24]. Також, як було вказано вище, не виключено широкої розбіжності метаболічної дії Лк2 в залежності від ліганду, що транспортується. У зв'язку з цим слід додати нещодавно визначені та клінічно доведені протекторні властивості Лк2 за гострого ураження печінки [25].

Таким чином, отримані результати дозволяють стверджувати, що Лк2 не є інформативним маркером ІР, ожиріння та ЦД2 внаслідок переважання функціональних зв'язків цього адипокіну з параметрами атерогенезу (ММП-9) та гострого запалення (резистин, оксидативний стрес). Більш того, виявлені кореляції надають додаткових свідчень на користь гіпотези про подвійну роль Лк2, в тому числі, за умов ЦД2.

Висновки

В обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу зі збереженою функцією нирок верифіковано зниження плазмових рівнів ліпокаліну-2.

Одержані результати засвідчують подвійний ефект ліпокаліну-2 щодо патогенетичних аспектів атерогенезу, а саме – проатерогенний вплив, обумовлений комплексом із ММП-9, та можливі антиатерогенні властивості вільної форми ліпокаліну-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Асоціацій між плазмовими рівнями ліпокаліну-2 і параметрами інсулінорезистентності та дисліпідемії/ожиріння в нашому дослідженні не виявлено, що, поряд із суттєвим ліпокалін-2-індукуючим впливом запальних процесів, дозволяє стверджувати про обмежену інформативність цього адипокіну в якості маркера метаболічних порушень, притаманних цукровому діабету 2 типу.

Подяка. Роботу виконано в рамках договору про сумісну наукову діяльність без взаємних фінансових зобов'язань між Харківською академією післядипломної освіти, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» та Національним інститутом охорони громадського здоров'я та екології, м. Білтховен, Нідерланди (узгодження б/н RIVM від 18.10.2008 р.) «Адипоцитокіни та патерн чутливості до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу, що лікувалися n-3 поліненасиченими жирними кислотами».

Список використаної літератури

1. Brockman D.A., Chen X. Proteomics in the characterization of adipose dysfunction in obesity // *Adipocyte*. 2012, 1, N 1, 25-37.
2. Li C., Chan Y.R. Lipocalin 2 regulation and its complex role in inflammation and cancer // *Cytokine*. 2011, 56, 435-441.
3. Wang Y., Lam K.S., Kraegen E.W., Sweeney G., Zhang J., Tso A.W.K., Chow W.-S., Wat N.M.S., Yu Xu J., Hoo R.L.C., Xu A. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans // *Clin. Chem*. 2007, 53, 34-41.
4. Zhang Y., Foncea R., Deis J.A., Guo H., Bernlohr D.A., Chen X. Lipocalin 2 expression and secretion is highly regulated by metabolic stress, cytokines, and nutrients in adipocytes // *PLoS One*. 2014, 9, N 5, e96997.
5. Zhao P., Elks C.M., Stephens J.M. The induction of lipocalin-2 protein expression in vivo and in vivo // *J. Biol. Chem*. 2014, 289, N 9, 5960-5969.
6. Shen F., Hu Z., Goswami J., Gaffen S.L. Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes // *J. Biol. Chem*. 2006, 281, N34, 24138-24148.
7. Yan, Q.W., Yang Q., Mody N., Graham T.E., Hsu Ch.-H., Xu Z., Houstis N.E., Kahn B.B., Rosen E.D. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance // *Diabetes*. 2007, 56, 2533-2540.
8. Zhao P., Stephens J.M. STAT1, NF- κ B and ERKs play a role in the induction of lipocalin-2 expression in adipocytes // *Mol. Metabol*. 2013, 2, 161-170.
9. Fried S.K., Greenberg A.S. Lipocalin 2: a «sexy» adipokine that regulates 17 β -estradiol and obesity // *Endocrinology*. 2012, 153, N4, 1582-1584.
10. Guo H., Zhang Y., Brockman D.A., Hahn W., Bernlohr D.A., Chen X. Lipocalin 2 deficiency alters estradiol production and estrogen receptor signaling in female mice // *Endocrinology*. 2012, 153, N3, 1183-1193.
11. Zhang J., Wu Y.J., Zhang Y., LeRoith D., Bernlohr D.A., Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages // *Mol. Endocrinol*. 2008, 22, N6, 1416-1426.
12. Jin D., Guo H., Bu S.Y., Zhang Y., Hannaford J., Mashek D.G., Chen X. Lipocalin 2 is a selective modulator of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation and function in lipid homeostasis and energy expenditure // *FASEB J*. 2011, 25, N 2, 754-764.
13. Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Rodrigues A., Ramirez B., Silva C., Rotellar F., Jil M.G., Cienfuegos J.A., Salvador J., Fruhbeek G. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans // *J. Mol. Med*. 2009, 87, 803-813.
14. Wallenius V., Elias E., Bergstrom G.M. Zetterberg H., Behre C.J. The lipocalins retinol-binding protein-4, lipocalin-2 and lipocalin-type prostaglandin D2-synthase correlate with markers of inflammatory activity, alcohol intake and blood lipids, but not with insulin sensitivity in metabolically healthy 58-year-old Swedish men // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2011, 119, 75-80.
15. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease // *Eur. J. Endocrinol*. 2008, 158, 203-207.

16. Esteve E., Ricart W., Fernandez-Real J.M. Adipocytokines and insulin resistance. The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin // *Diabetes Care*. 2009, 32, S362-S367.
17. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher B.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.
18. Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000, 85, N7, 2402-2410.
19. Chakraborty S., Kaur S., Guha S., Batra S.K. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012, 1826, N 1, 129-169.
20. Xu G., Ahn J.H., Chang S.Y., Eguchi M., Ogier A., Han S., Park Y.-S., Shim C.Y., Jang Y.S., Yang B., Xu A., Wang Y., Sweeney G. Lipocalin-2 induces cardiomyocyte apoptosis by increasing intracellular iron accumulation // *J. Biol. Chem*. 2012, 287, N 7, 4808-4817.
21. Stejskal D., Karpisek M., Humenanska V., Hanulova Z., Stejskal P., Kusnierova P., Petzel M. Lipocalin-2: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA // *Horm. Metab. Res.* 2008, 40, N6, 381-385.
22. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A., Ronco C., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012, 50, N9, 1533-1545.
23. Bolognani D., Donato V., Coppolino G., Campo S., Buemi A., Lacquaniti A., Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage // *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, N 3, 595-605.
24. Kafkas N., Demponeras C., Zouboulogou F., Spanou L., Babalis D., Makris K. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease // *Int. J. Inflamm.* 2012, 2012, 189797.
25. Borkham-Kamphorst E., van de Leur E., Zimmermann H.W. Protective effects of lipocalin-2 (LCN2) in acute liver injury suggest a novel function in liver homeostasis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013, 1832, N 5, 660-673.

(Надійшла до редакції 23.02.2015)

Ассоциация липокалина-2 с про-/антиатерогенными факторами у больных сахарным диабетом 2 типа

М.Ю. Горшунская

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Резюме. Липокалин-2 (Лк2, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов липокалин) представляет собой адипокин, задействованный в процессах апоптоза и воспаления. Допускают двойную роль Лк2 при ожирении и инсулинорезистентности (ИР), но конкретные механизмы не определены. **Цель:** выявить связи между уровнями Лк2 и широким спектром про-/антиатерогенных факторов у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). **Методы.** Обследован 61 больной СД2 (м/ж: 34/27) с субоптимальным или плохим гликемическим контролем и дислипидемией, с избыточной

массой тела или ожирением. Контрольная группа: 12 здоровых лиц соответствующего возраста. Определили показатели ИР, оксидативного стресса и системного воспаления, в том числе, адипокины. **Результаты.** У обследованных больных с СД2 выявлено сниженные уровни Лк2, прямо и тесно коррелирующие с уровнями проатерогенной матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), которая была обратно ассоциирована с антиатерогенным высокомолекулярным адипонектином в отсутствие достоверной связи последнего с Лк2. Не выявлено корреляций Лк2 с параметрами ИР и ожирения. **Вывод.** Результаты свидетельствуют о двойном эффекте Лк2 относительно атерогенеза, а именно — проатерогенное влияние, обусловленное комплексом с ММП-9, и возможные антиатерогенные свойства свободной формы Лк2 у больных с СД2. Доказана ограниченная информативность Лк2 в качестве маркера метаболических нарушений, присущих СД2.

Ключевые слова: липокалин-2, сахарный диабет 2 типа, атерогенез.

Association of lipocalin-2 with pro-/antiatherogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus

М.Ю. Gorshunskaya

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Lipocalin-2 (Lkn2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is an adipokine involved in apoptosis and inflammation. It was suggested a dual role of Lkn2 in obesity and insulin resistance (IR), but the precise mechanisms are not specified. **Aim:** To identify the links between Lkn2 levels and wide range of pro / antiatherogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D). **Methods.** The study involved 61 T2D patients (M/F: 34/27) with mild and poor glycaemic control and dyslipidaemia, with overweight or obesity. Control group: 12 healthy age-matched individuals. We determined parameters of IR, oxidative stress and systemic inflammation including adipokines. **Results.** In T2D patients reduced Lkn2 levels were directly and strongly correlated with the levels of proatherogenic matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), which was negatively associated with antiatherogenic high-molecular adiponectin. We did not reveal any significant association between high-molecular adiponectin and Lkn2. There were no correlation between Lkn2 and parameters of IR and obesity. **Conclusion.** Our results show a double effect of Lkn2 on atherogenesis, namely, proatherogenic impact due to complex with MMP-9 and possible antiatherogenic properties of Lkn2 free form in T2D patients. It was proved limited informativity of Lkn2 as a marker of T2D metabolic disturbances.

Keywords: lipocalin-2, type 2 diabetes mellitus, atherogenesis.