

УДК 616.248-06:616-056

Ассоциация апелина-12, адипонектина, лептина и резистина при аллергической бронхиальной астме – использование интегральных индексов

В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, А.А. Кузьмина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Association of apelin-12, adiponectin, leptin and resistin in allergic bronchial asthma - the use of integral indexes

V.N. Mineev, T.M. Lalaeva, A.A. Kuzmina

Pavlov's First Saint-Petersburg State medical University, Saint-Petersburg, Russia

Аннотация

Цель исследования – оценка экспрессии ассоциации апелина-12, адипонектина, лептина и резистина с помощью интегральных индексов при изучении патогенеза аллергической бронхиальной астмы (АБА).

Материалы и методы. Обследовали 11 практически здоровых лиц и 29 больных БА. Содержание апелина-12, адипонектина, лептина и резистина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного метода (ELISA). Применяли модифицированные индексы, учитывающие интегрально уровни экспрессии этих 4-х адипокинов.

Результаты. Выявлены обратные связи между значениями интегрального индекса, включающего экспрессию апелина, и значениями бронхиального сопротивления (Raw). Обнаружены обратные корреляции между значениями интегрального индекса, включающего экспрессию адипонектина, содержанием мононуклеарных клеток (лимфоцитов и моноцитов) и эозинофилов периферической крови.

Выводы. Выдвигается представление об определенной специализации эффектов адипокинов при АБА: апелиновая сигнализация участвует преимущественно в регуляции бронхиального сопротивления, а адипонектиновая – в регуляции активности клеток воспаления.

Ключевые слова

Апелин-12, адипонектин, лептин, резистин, адипокины, интегральные индексы экспрессии, аллергическая бронхиальная астма

Summary

The aim of the study is to evaluate the expression of association of apelin-12, adiponectin, leptin and resistin with the use of integral indexes in allergic bronchial asthma (ABA).

Material and methods. 11 healthy controls, 29 patients with bronchial asthma were examined.

Plasma apelin-12, adiponectin, leptin and resistin levels were measured by enzyme immunoassay (ELISA). Modified indexes that include the integral levels of these 4 adipokines were worked out.

Results. The significant negative correlations of integral indexes values that include apelin and adiponectin expression with values of airways resistance (Raw) and with the content of peripheral blood mononuclear cells (lymphocytes and monocytes) and eosinophils respectively were revealed.

Conclusion. The suggestion of the particular specialization of the effects of adipokines in ABA was put forward: apelin signaling is involved mainly in the regulation of bronchial resistance and adiponectin signaling is involved mainly in the regulation of the inflammation cells activity.

Key words

Apelin-12, adiponectin, leptin, resistin, adipokines, indexes of expression, allergic bronchial asthma

Адипокины как участники патогенеза при бронхиальной астме (БА) достаточно интенсивно изучаются в последние годы [1]. Нами проведен цикл исследований, касающихся выяснению роли ключевых адипокинов в патогенезе БА. Так, получены важные данные о возможном включении в патогенез заболевания лептина, его растворимого рецептора [2], адипонектина [3], резистина [4], транскрипционного фактора STAT3 [5]. В целом, показана ассоциация уровней адипокинов с показателями как аллергического, так и бактериального воспаления, с функциональными характеристиками внешнего дыхания, с тяжестью и фазой заболевания. Тем не менее, ответы на многие вопросы остаются либо неполными, либо противоречивыми.

Практически отсутствуют данные, касающиеся патогенетического значения при БА такого адипокина, как апелин. В доступной литературе не найдено данных о возможной связи апелинергической системы и бронхиальной астмой у взрослых пациентов. Полученные нами впервые данные [6] о феномене снижения уровня апелина-12 при обострении БА у взрослых больных с точки зрения его вклада в сано/патогенез заболевания позволили высказать предположение о возможной протективной роли этого адипокина в патогенезе заболевания. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что к настоящему времени, судя по литературе, роль апелина в ходе воспалительного процесса еще весьма далека от определенного понимания [7, 8].

Чтобы получить дополнительные данные, которые могли бы уточнить представление, в частности, о роли апелина при БА, нами было решено применить подход, который позволяет оценить возможное участие апелина в патогенезе БА на основе выявления баланса (или дисбаланса) экспрессии апелина и адипокинов (лептина и резистина) с известными провоспалительными свойствами. Для этого нами были использованы модифицированные нами индексы, учитывающие интегрально уровни экспрессии 4-х адипокинов: апелина (противовоспалительный адипокин), адипонектина (противовоспалительный адипокин), а также лептина и резистина (провоспалительные адипокины) [9]. Ранее D.S. Rorovic et al. [9] предложили следующую формулу для выявления возможной роли адипокинов в патогенезе метаболического синдрома:

$$\frac{\sqrt{\text{уровень лептина} \times \text{уровень резистина}}}{\text{уровень адипонектина}} \times 100.$$

Выбор нами лептина и резистина обусловлен теми фактами, которые свидетельствуют об известных противоположных эффектах лептина,

резистина, апелина и адипонектина в отношении кардиопротекции, атерогенеза, инсулинорезистентности, а также влияния на иммунную систему.

Модифицированные формулы для расчета ассоциации уровней экспрессии трех адипокинов представляли следующие 3 индекса:

$$\text{Индекс 1} = \frac{\text{уровень апелина}}{\sqrt{\text{уровень лептина} \times \text{уровень резистина}}},$$

$$\text{Индекс 2} = \frac{\text{уровень адипонектина}}{\sqrt{\text{уровень лептина} \times \text{уровень резистина}}},$$

$$\text{Индекс 3} = \frac{\sqrt{\text{уровень апелина} \times \text{уровень адипонектина}}}{\sqrt{\text{уровень лептина} \times \text{уровень резистина}}}$$

Таким образом, знаменатель этих индексов оставался неизменным и отражал экспрессию провоспалительных сигнальных молекул, а в числителе были отражена экспрессия апелина и еще одного адипокина - адипонектина с известными при БА протективными свойствами.

Выявление при БА возможной роли апелина было построено на анализе корреляционных зависимостей экспрессии апелина и других адипокинов и показателей функции внешнего дыхания у одних и тех же больных БА.

Материалы и методы

Группа обследованных лиц включала 11 практически здоровых лиц и 29 больных БА [6]. Больные БА находились на лечении в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА [10]. Больные получали медикаментозную терапию в соответствии со стандартами лечения [10]. Методы определения уровней апелина, адипонектина, лептина и резистина с помощью иммуноферментного метода (ELISA) описаны нами ранее [7].

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Science, версия 13).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки ассоциации 3-х адипокинов при БА с помощью 3-х индексов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты оценки ассоциации 3-х адипокинов при БА с помощью индексов

Обследованные группы	Индекс 1	Индекс 2	Индекс 3
Практически здоровые лица (1)	148,4±30,7 n=11	0,13±0,03 n=11	11,91±1,63 n=11
АБА (2)	57,1±11,6 n=19 p ₁₋₂ =0,003	0,26±0,04 n=19 p ₁₋₂ =0,06	9,51±2,08 n=19 p ₁₋₂ >0,05
НАБА (3)	141,1±51,2 n=10 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05	0,21±0,03 n=10 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05	14,27±3,26 n=10 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

Как видно из таблицы 1, только при аллергическом варианте БА выявлено статистически существенное снижение исследуемого Индекса 1, что может свидетельствовать о сдвиге баланса адипокинов в сторону провоспалительных адипокиновых сигнальных молекул.

Необходимо отметить, что если принять во внимание полученные нами ранее данные о существенном повышении уровня лептина при БА [2], об отсутствии значимых изменений уровня резистина [4], а также существенное снижение уровня апелина [6], то можно предположить, что выявленный нами с помощью интегрального Индекса 1 дисбаланс про- и противовоспалительных адипокинов определяется, прежде всего, экспрессией апелина и лептина.

С другой стороны, обращает внимание тенденция к повышению при АБА Индекса 2 в два раза (p=0,06), по сравнению со значением его у практически здоровых лиц. Подобная тенденция к повышению Индекса 2 может указывать на сдвиг баланса адипокиновых сигнальных молекул в сторону адипонектина – противовоспалительного адипокина.

Таким образом, из анализа значений Индекса 1 и Индекса 2 вытекает вывод о том, что при АБА оба адипокина, рассматриваемых в качестве противовоспалительных молекул, могут иметь различные клетки- или органы-мишени в механизмах патогенеза при данном варианте заболевания.

В связи с этим предположением представлял интерес анализ корреляционных зависимостей (коэффициент корреляции Кендала τ) значений исследуемых нами интегральных индексов и ряда клеточных и функциональных (функции

внешнего дыхания - ФВД) показателей больных аллергической БА (таблица 2).

При анализе корреляционных связей выявлен ряд интересных и важных особенностей. Во-первых, необходимо подчеркнуть, что выявлены высокодостоверные обратные связи исключительно между значениями интегрального Индекса 1 и значениями бронхиального сопротивления (Raw). Этот факт, по нашему мнению, является весьма важным, учитывая, что аналогичные связи уровней апелина, выявленные нами ранее [6] касались в основном индекса Тиффно, ФЖЕЛ и ОФВ1. Существенная разница в спектре корреляционных связей заключается в том, что оценка бронхиальной проходимости с помощью Raw является, как известно, более точной и специфичной характеристикой состояния собственно бронхов, отражающей такие патофизиологические компоненты бронхообструкции, как бронхоспазм, отек слизистой, гиперсекреция.

Таким образом, выявление иных корреляционных связей интегрального Индекса 1 и показателей ФВД по сравнению с таковыми при анализе связей только уровней апелина указывает на то, что состояние бронхиальной проходимости при АБА находится, по-видимому, под ассоциированным контролем со стороны адипокинов. При этом роль апелина, еще раз подчеркнем, заключается в регуляции тех процессов, которые определяют в патогенезе БА состояние бронхиального сопротивления (бронхоспазм, отек слизистой, гиперсекреция). Некоторые из возможных механизмов участия апелина в патогенезе бронхолегочной патологии рассмотрены нами ранее [8].

Что касается корреляционных связей Индекса 2 (с включением адипонектина) (таблица 1), то

Таблица 2. Корреляционные связи значений интегральных индексов и ряда клеточных и функциональных (функции внешнего дыхания) показателей (коэффициент корреляции Кендала τ)

Показатели	Индекс 1		Индекс 2		Индекс 3		
	В целом	АБА	В целом	АБА	В целом	АБА	
Исследование функции внешнего дыхания	Raw до ингаляции бронхолитиком	-0,419** 26	-0,465** 17	0,080 26	-0,140 n=17	-0,296* n=26	-0,362* n=17
	Raw после ингаляции бронхолитиком	-0,427** n=26	-0,513** n=17	0,068 n=26	-0,052 n=17	-0,315* n=26	-0,379* n=17
	Raw вд. до ингаляции бронхолитиком	-0,441** n=26	-0,544** n=17	0,065 n=26	-0,118 n=17	-0,361** n=26	-0,412* n=17
	Raw вд. после ингаляции бронхолитиком	-0,348* n=25	-0,427* n=16	0,161 n=25	-0,025 n=16	-0,227 n=25	-0,293 n=16
	Raw выд. до ингаляции бронхолитиком	-0,409** n=26	-0,456* n=17	0,071 n=26	-0,118 n=17	-0,298* n=26	-0,353* n=17
	Raw выд. после ингаляции бронхолитиком	-0,389** n=26	-0,412* n=17	0,179 n=26	0,015 n=17	-0,198 n=26	-0,279 n=17
Клинический анализ крови	Содержание лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,067 n=28	-0,185 n=18	-0,410** n=28	-0,449** n=18	-0,062 n=28	-0,290 n=18
	Содержание моноцитов, $\times 10^9/\text{л}$	-0,106 n=28	-0,229 n=18	-0,277* n=28	-0,373* n=18	-0,213 n=28	-0,333 n=18
	Содержание эозинофилов, $\times 10^9/\text{л}$	0,144 n=28	0,086 n=18	-0,372** n=28	-0,362* n=18	0,021 n=28	-0,020 n=18

Примечание: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

не выявлено никаких значимых связей с показателями Raw. При этом обнаружены высоко значимые обратные корреляции с содержанием мононуклеарных клеток (лимфоцитов и моноцитов) и эозинофилов. Думается, что за этим фактом кроется проапоптотическое действие адипонектина в отношении клеток воспаления [11-14]. Именно апоптотический процесс во многом различен при АБА и НАБА. Так, ранее нами было показано [15], что АБА характеризуется повышенной устойчивостью клеток-мишеней при аллергическом воспалении к спонтанному апоптозу как на этапе готовности клетки к нему, так и на этапах раннего и позднего апоптоза, определяя патогенетическую значимость нарушений апоптоза в персистенции аллергического воспаления.

В заключение необходимо сказать, что наша попытка использовать интегральные коэффициенты, которые включают активность экспрессии целого ряда адипокинов (их микросети) позволяет дополнить понимание участие последних в регуляции патогенетических механизмов при БА.

Нами выдвигается представление об определенной специализации эффектов адипокинов, несмотря на их общую направленность их эффектов (про/антивоспалительный). В этом отношении апелиновая сигнализация участвует преимущественно в регуляции бронхиального сопротивления, а адипонектиновая – в регуляции активности клеток воспаления. При этом эти эффекты при БА (думается, что и вообще в патологии) реализуются, скорее всего, в результате сбалансированного (или несбалансированного) взаимодействия этих сигнальных молекул. Аналогичный подход был, в частности, применен для исследований различных сложных микросетей, включающих множество функционально связанных молекулярных факторов, например, транскрипционных факторов [16].

Нами в дальнейшем планируется использовать изложенный в статье подход для исследования раздела патогенеза БА, связанного с включением в него не только других адипокиновых сигнальных молекул, но молекул, также регулирующих энергетический метаболизм и пищевое поведение (грелин и другие).

Литература

1. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Трофимов В.И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. *Клин. медицина*. 2012; 89 (4):4-10.
2. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С. Особенности лептиновой сигнализации при бронхиальной астме. *Вестн. С.-Петербур. ун-та. Сер. 11*. 2013; 1: 34-44.
3. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Адипонектин в плазме крови при бронхиальной астме. *Уральский научный вестник*. 2014; 34 (113):34-41.
4. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Клинико-патогенетическое значение резистина при бронхиальной астме с ожирением. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2013; 20(1):31-35.
5. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Экспрессия транскрипционного фактора рSTAT3 в мононуклеарах периферической крови и его модуляция лептином при бронхиальной астме. *Медицинская иммунология*. 2014; 16(6):551-558.
6. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Апельин-12 плазмы крови при бронхиальной астме. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95(5):631-636.
7. Минеев В.Н., Кузьмина А.А., Лалаева Т.М. Апельин — новый адипокин, много неясного. *Современная медицинская наука*. 2012; (3):142-157.
8. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы. *Пульмонология*. 2013; (2):101-104.
9. Popovic DS, Tomic-Nagic D, Stokic E. Relation of resistin, leptin and adiponectin - trinity of adipose tissue dysfunction assessment. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(6):e80-81.
10. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 108 с.
11. Wilk S, Scheibenbogen C, Bauer S et al. Adiponectin is a negative regulator of antigen-activated T cells *Eur J Immunol* 2011; 41:2323–2332.
12. Simeone-Penney MC, Severgnini M, Tu P et al. Airway epithelial STAT3 is required for allergic inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol* 2007; 178:6191-6199.
13. Rossi A, Lord JM. Adiponectin inhibits neutrophil apoptosis via activation of AMP kinase, PKB and ERK 1/2 MAP kinase. *Apoptosis* 2013; 18:1469–1480.
14. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117:375–386.
15. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Трофимов В.И., Рыбакова М.Г. Апоптоз клеток-мишеней при бронхиальной астме. СПб.: Изд-во «ВВМ»; 2014. – 182 с.
16. Трофимов В.И., Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Лим В.В., Еремеева А.В. Значение кооперации транскрипционных факторов STAT6, STAT4, GATA-3 и T-BET при бронхиальной астме. *Медицинский академический журнал*. 2013; 13(1):67-72.

Сведения об авторах:

Минеев Валерий Николаевич - Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6/8.Тел. (812) 450-71-63 E-mail: vnmineev@mail.ru
Лалаева Татьяна Михайловна - Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П.Павлова, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6/8.Тел: 8-911-912-80-43. E- mail: t.lalaeva@yandex.ru
Кузьмина Анна Александровна - Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П.Павлова, аспирант кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого. Адрес: ул. Льва Толстого, д 6/8. Тел: 8-953-16-59-871. E-mail: anna_in_black@mail.ru

Поступила 10.02.2015 г.