

**СВЯЗЬ УРОВНЯ НЕСФАТИНА-1 С КОМПЗИТНЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА И МАРКЕРАМИ КОСТНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

**Т.З. Квливидзе<sup>1</sup>, Ю.В. Полякова<sup>2</sup>, Ю.Р. Ахвердян<sup>2</sup>, Л.Е. Сивордова<sup>2</sup>, Б.В. Заводовский<sup>1,2</sup>, Е.А. Загороднева<sup>1</sup>, А.Т. Яковлев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского»

Несфатин-1 (НФ-1) – новый биоактивный пептид с плеiotропной активностью. Имеется информация о его провоспалительной активности и влиянии на остеогенез. Обследовано 110 пациентов с ревматоидным артритом (РА) и 30 человек контрольной группы. У пациентов с РА определяется достоверно более высокий уровень НФ-1 по сравнению с контрольной группой. Не обнаружено ожидаемой корреляции уровня НФ-1 с композитным составом тела у пациентов с РА. Выявлена взаимосвязь между НФ-1 и маркером формирования костного матрикса (P1NP), что свидетельствует о возможном влиянии НФ-1 на дифференцировку и функцию остеобластов.

*Ключевые слова:* несфатин-1, адипокины, ревматоидный артрит, композитный состав тела, остеогенез.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-123-125

**CONNECTION OF NESFATIN-1 LEVEL WITH THE COMPOSITE CONSTITUTION OF THE BODY AND MARKERS OF BONE EXCHANGE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

**T.Z. Kvlividze<sup>1</sup>, Yu.V. Polyakova<sup>2</sup>, Yu.R. Ahverdyan<sup>2</sup>, L.E. Sivordova<sup>2</sup>, B.V. Zavodovskij<sup>1,2</sup>, E.A. Zagorodneva<sup>1</sup>, A.T. YAKovlev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation;

<sup>2</sup>FSBSI «Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy»

Nesfatin-1 (NF-1) is a new bioactive peptide with pleiotropic activity. There is information about its pro-inflammatory activity and effects on osteogenesis. A total of 110 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 30 people in the control group were examined. In patients with RA, a significantly higher level of NF-1 is determined in comparison with the control group. No expected correlation of NF-1 level with body composition in RA patients was found. The interrelation between NF-1 and the bone matrix formation marker (P1NP) was revealed, which indicates a possible effect of NF-1 on the differentiation and function of osteoblasts.

*Key words:* nesfatin-1, adipokines, rheumatoid arthritis, composite body composition, osteogenesis.

Несфатин-1 (НФ-1) представляет собой нейро-эндокринный пептид с сильной анорексигенной активностью [4], ряд исследователей относят НФ-1 к адипокинам [9]. У пациентов с ожирением обнаружена выраженная связь между процентом жира и циркулирующим НФ-1 [8], выявлена разница уровней НФ-1 у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа против здоровых лиц и пациентов с СД 1-го типа [9]. НФ-1, вероятно, отвечает за чувство сытости, синтезируется в ткани гипоталамуса, который участвует в регуляции энергетического баланса [10], также эта молекула ассоциирована с меланокортиновой сигнальной системой (МСС). Меланокортины участвуют в биорегуляции большого количества физиологических функций и гомеостаза. В молекуле препропиомеланокортина (ПОМК) у всех млекопитающих биологически активные домены расположены сходным образом. После ряда химических трансформаций образуются различные биологические пептиды [2]. Наибольшая концентрация НФ-1 обнаруживается в центральной нервной системе и слизистой желудка. Наиболее

изучены эффекты НФ-1 в регуляции аппетита, метаболизме глюкозы, липидов, процессах термогенеза, развития тревоги, депрессии, работе сердечно-сосудистой системы и репродуктивной функции [7]. Имеется информация о провоспалительной активности НФ-1 [1].

Среди плеiotропных эффектов НФ-1 особого внимания заслуживает его остеогенная активность. В эксперименте на овариоэктомизированных крысах (OVX) при внутривенном введении НФ-1 в течение 2 месяцев доказано увеличение минеральной плотности костной ткани (BMD – bone mineral density) в позвонках и бедренных костях. В эксперименте в присутствии НФ-1 отмечено значительное повышение уровня щелочной фосфатазы в мышечных преостеобластных клетках (МС3Т3-Е1), повышение дифференциации остеобластов и минерализации кости. Также имеется информация о некотором ингибировании остеокластогенеза у мышей [6]. Известно, что степень активности биоактивных молекул зависит от степени экспрессии клеток мишеней, их функции могут отличаться в норме

и патологии. Таким образом, можно предположить, что концентрация НФ-1 может быть связана с минерализацией костной ткани в норме и патологии.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить взаимосвязь между уровнем НФ-1, минеральной плотностью костной ткани, композитным составом тела и маркерами костного метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Мы обследовали 110 пациентов с РА (средний возраст 54,07 ± 11,32; в дальнейшем *M* ± Std.dev) и 30 человек контрольной группы без жалоб на боли в суставах. Диагноз РА был установлен в соответствии с критериями классификации ACR/EULAR для РА (2010). Все пациенты с РА были обследованы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием денситометра LUNAR DPX-Pro с определением композитного состава тела (КСТ), минеральная плотность костной ткани (МПКТ) определялась в стандартных позициях (тела 1–4 поясничных позвонков и проксимальный отдел левой бедренной кости). Также пациенты прошли клиническое и лабораторное обследование с использованием стандартных методов. Уровни НФ-1 в сыворотке крови измерялись непрямым твердофазным иммуноферментным анализом с использованием коммерческой тест-системы Nesfatin-1 ELISA (RaiBiotech, кат. EIA-NESF), маркеры костного обмена определяли с использованием коммерческих тест-систем P1NP ELISA Kit CLOUD - CLONE CORP, 25-Hydroxy Vitamin D EIA Kit и Serum CrossLaps ELISA, IDS Ltd согласно инструкциям, прилагаемым к набору.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Выявлено, что средняя концентрация НФ-1 у пациентов с РА составила (50,49 ± 34,05) нг/мл. Средний уровень НФ-1 в сыворотке крови здоровых лиц был (31,61 ± 3,17) нг/мл (*M* ±  $\sigma$ ), соответственно уровень нормальных значений НФ-1 у здоровых лиц, определяемый как *M* ± 2 $\sigma$ , составил от 25,27 до 37,95 нг/мл.

Мы разделили пациентов с РА на 1-ю подгруппу (*n* = 44) с нормальной концентрацией НФ-1 в сыворотке (менее 37,95 нг/мл) и 2-ю (*n* = 66) – с повышенным уровнем НФ-1 (более 37,95 нг/мл). Мы не обнаружили какой-либо значимой корреляции между уровнем НФ-1 и композитным составом тела у пациентов с РА (табл. 1, 2), а также достоверных различий в уровне сывороточного С-концевого телопептида коллагена I типа между 1-й и 2-й группами. При этом выявлена статистически значимая корреляция между НФ-1 и N-терминальным пропептидом проколлагена I типа (P1NP) (*r* = 0,218, *p* = 0,022) (табл. 3). Мы не отметили каких-либо существенных взаимосвязей между уровнем НФ-1 в сыворотке крови и МПКТ на каком-либо участке, а также корреляции между уровнем НФ-1 с мышечной или жировой массой у пациентов с РА.

Таблица 1

**Коэффициент корреляции между уровнем НФ-1 и композитным составом тела у пациентов с РА**

Показатель	Коэффициент корреляции ( <i>r</i> )	Достоверность ( <i>p</i> )
Lean % Total <sup>1</sup>	0,0438	0,650
BMC % Total <sup>2</sup>	0,0074	0,939
Fat % Total <sup>3</sup>	0,0236	0,806
Fat gynoid <sup>4</sup>	0,0042	0,965
Fat android <sup>5</sup>	0,0362	0,707
Fat, g <sup>6</sup>	0,0295	0,760
Lean, g <sup>7</sup>	0,413	0,668
BMC, g <sup>8</sup>	0,0421	0,662

<sup>1</sup>lean % Total (% Lean Body Mass of the Total) – % общей мышечной/тощей массы к общей массе пациента; <sup>2</sup>BMC % Total (% Body Mineral content of the Total) – % содержания минералов в костной ткани к общей массе пациента; <sup>3</sup>Fat % Total (% Fat of the Total) – % содержания жировой ткани к общей массе пациента; <sup>4</sup> Fat gynoid (Gynoid fat distribution) распределение жира по гинеидному типу (ягодично-бедренному); <sup>5</sup>Fat android (Android fat distribution) – распределение жира по андройдному типу (центральному); <sup>6</sup>Fat, g – общая жировая масса; <sup>7</sup>Lean, g – общая мышечная масса; <sup>8</sup>BMC, g – содержание минералов в костной ткани.

Таблица 2

**Взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани и уровнем НФ-1 при РА**

МПКТ	Группы		Достоверность различий между группами ( <i>p</i> )
	Нормальный уровень НФ-1, < 37,95 нг/мл, <i>N</i> = 44	Повышенный уровень НФ-1, > 37,95 нг/мл, <i>N</i> = 66	
BMD L1-L4 <sup>9</sup>	1,037 ± 0,170	1,039 ± 0,144	<i>F</i> = 0,002; <i>p</i> = 0,963
BMD Total <sup>10</sup>	0,904 ± 0,154	0,895 ± 0,139	<i>F</i> = 0,087; <i>p</i> = 0,767
BMD Neck <sup>11</sup>	0,876 ± 0,140	0,859 ± 0,120	<i>F</i> = 0,377; <i>p</i> = 0,540

<sup>9</sup>BMD L1-L4 (Bone Mineral Density L1-L4) – МПКТ тел L1-L4 позвонков (1-4 поясничных позвонков); <sup>10</sup>BMD Total (Hip Bone Mineral Density) МПКТ проксимального отдела бедренной кости; <sup>11</sup>BMD Neck (Femoral Neck BMD) МПКТ шейки бедренной кости.

Таблица 3

**Взаимосвязь между уровнем НФ-1, маркерами костного обмена и уровнем 25(ОН) витамина D при РА**

Показатели	Коэффициент корреляции ( <i>r</i> ) с несфатином-1	Достоверность ( <i>p</i> )
P1NP <sup>12</sup>	0,2180	0,022
25(ОН)D <sup>13</sup>	0,125	0,122
β-CTX, S-CTX <sup>14</sup>	0,1566	0,102

<sup>12</sup>P1NP (N-terminal propeptide of type I collagen, Total P1NP) – N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа; <sup>13</sup>25(ОН)D (25-OH vitamin D) – 25(ОН) витамин D; <sup>14</sup>β-CTX (β-Cross Laps) – β-С-терминальный телопептид сыворотки.

Учитывая то, что НФ-1 некоторые исследователи относят к группе адипокинов [8, 10], мы ожидали выявить взаимосвязь между его концентрацией и массой жировой ткани. В нашем исследовании подобной корреляции выявлено не было. Исходя из этого, можно предположить, что на синтез НФ-1, кроме массы жировой ткани, могут влиять и другие факторы, в результате чего проявляется его анорексигенная активность [4], ассоциация между его концентрацией и развитием СД 2-го типа [9], что согласуется с данными литературы [10]. В ряде исследований доказана провоспалительная активность НФ-1 [1] и его влияние на остеокластогенез [10]. Механизмы воздействия НФ-1 на функцию остеобластов в настоящее время активно изучаются на экспериментальных моделях [3].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы не выявили взаимосвязи между повышенным уровнем НФ-1 в сыворотке и МПКТ в стандартных позициях и с КСТ у пациентов с РА. Нами выявлена взаимосвязь между НФ-1 и маркером формирования костного матрикса (P1NP), что свидетельствует о возможном влиянии НФ-1 на дифференцировку и функцию остеобластов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Квливидзе Т.З., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Яковлев А.Т., Зборовская И.А. / Kvlividze T.Z., Zavodovskij B.V., Ahverdyan YU.R., Polyakova YU.V., Sivordova L.E., YAKovlev A.T., Zborovskaya I.A. Сывороточный несфатин-1 как маркер системного воспаления при ревматоидном артрите / Syvorotochnyj nesfatin-1 kak marker sistemnogo vospaleniya pri revmatoidnom artrite [Serum nesfatin-1 as a marker of systemic inflammation in rheumatoid arthritis] // Клиническая лабораторная диагностика / Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. – 2019. –

№ 64 (1). – С. 53–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-53-56>

2. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. / Levickaya N.G., Kamenskij A.A. Меланокортиновая система / Melanokortinovaya sistema [Melanocortin system]. – Успехи физиологических наук / Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Advances in physiological sciences]. – 2009. – № 40 (1). – С. 44–65.

3. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation // Nature. – 2003. – № 423 (6937). – P. 337–42. DOI: 10.1038/nature01658.

4. David H. St-Pierre, Julie Martin, Hiroyuki Shimizu, et al. Association between nesfatin-1 levels and metabolic improvements in severely obese patients who underwent biliopancreatic derivation with duodenal switch // Peptides. – 2016. – Vol. 86. – P. 6–12.

5. Kvlividze T.Z., Zavodovskiy B.V., Akhverdyan Y.R., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Lavrov D., Yakovlev A.T. Elevated Nesfatin-1 levels in patients with Rheumatoid arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2019. – № 64 (1). – P. 53–56.

6. Li R., Wu Q., Zhao Y. [et al]. The novel pro-osteogenic activity of NUCB2(1-83) // PLoS One. – 2013. – № (4):e61619.

7. Martha A. Schalla, Andreas Stengel. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1 // J. Endocr. Soc. – 2018. – Oct. 1; № 2 (10). – P. 1188–1206.

8. Mirzaeia Khadijeh, Hossein-nezhad Arash, Keshavarzd Seyed Ali, et al. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2015. – Vol. 9 (4). – P. 292–298.

9. Qing-Chun Li, Hai-Yan Wang, Xi Chen, et al. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans // Regulatory Peptides. – 2010. – Vol. 159 (1–3). – P. 72–77.

10. Scotece M., Conde J., Abella V., et al. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study // J. Orthop. Res. – 2014. – May, № 32 (5). – P. 653–60. doi: 10.1002/jor.22585. Epub 2014 Jan 25.

### Контактная информация

**Квливидзе Тамара Зурабовна** – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом клинической лабораторной диагностики ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [tzady.ka@yandex.ru](mailto:tzady.ka@yandex.ru)