

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

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

### СЫВОРОТОЧНЫЙ НЕСФАТИН-1 КАК МАРКЕР СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 400131, Волгоград, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», 400138, Волгоград, Россия

*Цель исследования – определение уровня несфатина-1 (НФ-1) в сыворотке крови здоровых людей и больных ревматоидным артритом (РА) для установления границ нормальных значений данного параметра и выявления взаимосвязи между уровнем НФ-1 и клиническими проявлениями РА. Под наблюдением находились 170 человек, из которых 110 пациентов с РА и 60 доноров, составивших группу сравнения. Средний уровень НФ-1 в сыворотке крови здоровых лиц составил 31,61±3,17 нг/мл (M±σ). Уровень нормальных значений НФ-1 здоровых лиц, определяемый как M±2σ, составил от 25,27 до 37,95 нг/мл. Данные исследования показали взаимосвязь между выраженностью клинических проявлений РА и концентрацией НФ-1. Мы выяснили, что более высокий уровень НФ-1 в сыворотке крови был характерен для пациентов с более тяжёлым клиническим течением заболевания. Полученные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень НФ-1 положительно коррелирует с концентрациями С-реактивного белка и СОЭ, что косвенно говорит в пользу провоспалительного характера действия НФ-1 и подтверждает гипотезу о первичной роли системного воспаления в патогенезе РА.*

**Ключевые слова:** несфатин; nesfatin/nucleobindin-2 (nucb2); адипокины; системное воспаление; ревматоидный артрит; артрит.

**Для цитирования:** Квливидзе Т.З., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Яковлев А.Т., Зборовская И.А. Сывороточный несфатин-1 как маркер системного воспаления при ревматоидном артрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (1): 53-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-53-56>

Kvliyidze T.Z.<sup>1</sup>, Zavadovsky B.V.<sup>2</sup>, Akhverdyan Yu.R.<sup>2</sup>, Polyakova Yu.V.<sup>2</sup>, Sivordova L.E.<sup>2</sup>, Yakovlev A.T.<sup>1</sup>, Zborovskaya I.A.<sup>2</sup>

#### SERUM NESFATIN-1 AS A MARKER OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

<sup>1</sup>The Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russian Federation;

<sup>2</sup>The research institute of clinical and experimental rheumatology Named after A.B. Zborovsky, 400138 Volgograd, Russian Federation

*The purpose of this study was to determine the level of nesfatin-1 (NF-1) in the blood serum of healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis (RA) to establish the threshold for normal values of this parameter and to reveal the relationship between the level of NF-1 and clinical manifestations of RA.*

*We examined 170 people, of which 110 patients with RA and 60 donors who made up the comparison group. The mean level of serum nesfatin-1 in healthy subjects was 31.61 ± 3.17 ng/ml (M ± σ). The level of normal values of nesfatin-1 in healthy individuals, defined as M ± 2σ, was from 25.27 to 37.95 ng/ml.*

*These studies showed the relationship between the concentration of NF-1 and the severity of clinical manifestations of RA. We found that a higher serum level of NF-1 was characteristic of patients with a more severe clinical course of the disease. The data obtained indicate that high level of NF-1 positively correlates with higher concentrations of C-reactive protein and ESR. This data indirectly proves the pro-inflammatory effect of NF-1 and confirms the hypothesis about the primary role of systemic inflammation in the pathogenesis of RA.*

**Key words:** nesfatin; nesfatin / nucleobindin-2 (nucb2); adipokines; systemic inflammation; rheumatoid arthritis; arthritis.

**For citation:** Kvliyidze T.Z., Zavadovsky B.V., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Yakovlev A.T., Zborovskaya I.A. Serum nesfatin-1 as a marker of systemic inflammation in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (1): 53-56 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-53-56>

**For correspondence:** Kvliyidze T.Z., [tzady.ka@yandex.ru](mailto:tzady.ka@yandex.ru)

#### Information about authors:

T.Z. Kvliyidze <https://orcid.org/0000-0001-5280-5650>

B.V. Zavadovsky <http://orcid.org/0000-0002-8864-9570>

Yu.R. Akhverdyan <http://orcid.org/0000-0001-8010-6777>

Yu.V. Polyakova <http://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

L.E. Sivordova <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 19.04.2018  
Accepted 21.11.2018

**Для корреспонденции:** Мухамеджанова Нодира Исмаилджановна, канд.мед.наук, ст. преподаватель каф. клин. лаб. диагностики; e-mail: [araukariy77@mail.ru](mailto:araukariy77@mail.ru)

**Введение.** Среди ревматических заболеваний (РЗ) ревматоидный артрит (РА) относится к категории частых и наиболее важных в социальном и медицинском аспекте заболеваний [1,3,4]. Прогрессирующее течение РА быстро приводит к нарушению функции суставов и снижению трудоспособности.

В основе патогенеза ревматоидного артрита лежат генетически детерминированные аутоиммунные процессы, возникновению которых способствует дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов. Неизвестный этиологический фактор вызывает развитие иммунной ответной реакции. Повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки (синовита), приобретающего затем пролиферативный характер (паннус) с повреждением хряща и костей. Интенсивность и клинический тип воспалительного процесса определяются генами иммунного ответа [1].

Современная лабораторная диагностика РА включает определение широкого спектра биомаркеров: аутоантитела, белки острой фазы воспаления, цитокины, маркеры активации эндотелия, субпопуляции лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, генетические маркеры [1,3].

Несмотря на это проблема ранней диагностики РА не решена. В связи с этим возникает необходимость в изучении отдельных звеньев патогенеза РА и поиске новых потенциальных биомаркеров, которые позволят диагностировать развитие воспаления, характерного для этого заболевания.

Одним из перспективных направлений в лабораторной диагностике является изучение адипокинов (или адипоцитокинов — от (греч.) жир, клетка и движение), которые представляют собой гормоны жировой ткани и являются разновидностью цитокинов [2,3].

В последнее время было показано, что гормоны жировой ткани — адипокины, играют важную роль в патогенезе ревматических заболеваний [4].

На сегодняшний день известно более 50 адипокинов. Они гетерогенны по структуре и выполняемым функциям [3,4]. Имея паракринный, аутокринный и эндокринный механизмы действия, адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания крови, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др. [5].

В последние годы появляются данные о новом адипокине — несфатине-1 [НФ-1]. НФ-1 человека представляет собой белок с  $M_r=9,7$  КДа, содержащий 82 аминокислотных остатка. Он впервые был обнаружен S.Oh-I с соавт. в 2006 г. Они показали, что НФ-1 синтезируется в жировой ткани, слизистой оболочке желудка, эндокринных бета-клетках поджелудочной железы и яичках, участвует в регуляции энергетического гомеостаза путем регуляции аппетита и потребления воды [6, 8]. Он также может проходить через гематоэнцефалический барьер в обоих направлениях и подавляет аппетит независимо от уровня лептина и увеличивает секрецию инсулина из бета-клеток поджелудочной железы. Именно поэтому НФ-1 привлекает внимание исследователей в качестве потенциально нового терапевтического средства для лечения ожирения и сахарного диабета. [6-8].

Имеются данные об участии НФ-1 в патогенезе хронического воспаления и РЗ. Так, Y. Zhang с соавт. в 2015 г. показали, что уровни НФ-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости коррелируют со скоростью прогрессирования остеоартроза (ОА). Это подтверждается исследованием Jiang et al., 2014, которые также выявили повышение уровня НФ-1 при этом заболевании [8, 9].

Показано, что НФ-1 может способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-8 (IL-8), IL-6, и макрофагального воспалительного протеина-1а (MIP-1a) в хондроцитах пациентов с ОА [9-11]. Таким обра-

зом, имеются данные о тесной взаимосвязи между секрецией НФ-1, активностью и тяжестью РЗ. В связи с вышеизложенным можно предположить, что уровень НФ-1 будет изменен и при других РЗ.

Есть основание считать, что НФ-1 в сыворотке крови может участвовать в патогенезе РА, оказывать катаболическое действие на суставной хрящ, способствовать поддержанию хронического воспалительного процесса, негативно влиять на сердечно-сосудистую систему, оказывать воздействие на минеральную плотность костной ткани (МПКТ).

Таким образом, изучение НФ-1 при РА, вероятно, может помочь в диагностике и уточнении прогноза этого заболевания.

Целью данной работы было изучение уровня НФ-1 в сыворотке крови здоровых лиц и больных РА, а также выявление возможной корреляции уровня НФ-1 с тяжестью клинической картины и маркерами системного воспаления при этом заболевании.

**Материал и методы.** С целью уточнения отдельных вопросов патогенеза РА мы определяли уровень НФ-1 в сыворотке крови пациентов с РА. Обследовали 170 пациентов: 110 пациентов с РА и 60 практически здоровых людей, составивших контрольную группу.

Все пациенты проходили предварительный скрининг на соответствие критериям включения:

1. Возраст от 18 до 90 лет.
2. Ревматоидный артрит в анамнезе, согласно критериям РА ACR / EULAR 2010 г.
3. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет, злокачественные новообразования, терминальная стадия почечной недостаточности).

В исследование вошли пациенты, проходящие амбулаторное лечение в клинко-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (г. Волгоград), а также практически здоровые — доноры отделения переливания крови ГУЗ «ГКБ СМП № 25» г. Волгограда, не имеющие жалоб на боли в суставах в течение всей жизни, и без клинических проявлений РА. Исследование продолжалось с 2015 по 2018 г.

Всем больным проводилось полное клинко-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. Комплекс лабораторных тестов включал общеклинический анализ крови и мочи, определение содержания СРБ, общего билирубина и трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины и креатинина в сыворотке крови, а также липидного спектра крови.

Уровень НФ-1 в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat№ EIA-NESF) согласно инструкции изготовителя.

Среди пациентов с РА было 105 женщин и 5 мужчин, средний возраст которых составил  $54,07 \pm 11,32$  лет ( $M \pm \sigma$ ). Пациенты были сопоставимы по возрасту с группой здоровых. Большая часть обследованных была моложе 60 лет, т.е. была представлена лицами трудоспособного возраста.

Контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц, 33 женщины и 27 мужчин, средний возраст которых —  $49,29 \pm 11,14$  лет ( $M \pm \sigma$ ), не имеющие жалоб на боли в суставах в анамнезе.

Этическая экспертиза Комитета по биомедицинской этике ВолгГМУ (протокол № 2095-2016 от 13 января 2017 г.).

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программного пакета «STATISTICA 10.0 для Windows». Количественные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического критерия достоверности Стьюдента, качественные

Таблица 1

**Взаимосвязь между уровнем несфатина и клиническими проявлениями РА**

Показатели	Нормальный уровень несфатина, <37,95нг/мл (M±σ), n=44	Повышенный уровень несфатина, >37,95нг/мл (M±σ), n=66	Достоверность различий между группами
По наличию РФ			
РФ (+)	28(64%)	55(83%)	$\chi^2=5,53$ $p=0,02$
РФ (-)	16(36%)	11(17%)	
Активность заболевания по DAS28			
0	15(34%)	11(16%)	$\chi^2=8,37$ $p=0,04$
I	12(27%)	15(23%)	
II	15(34%)	27(41%)	
III	2(5%)	13(20%)	
Наличие эрозий			
Эрозивный	31(70%)	46(70%)	$\chi^2=0,01$ $p=0,93$
Неэрозивный	13(30%)	20(30%)	
Наличие антител к цитрулированному пептиду			
АЦЦП (+)	28(63%)	45(68%)	$\chi^2=0,244$ $p=0,621$
АЦЦП (-)	16(36%)	31(46%)	
Форма заболевания			
Суставная форма	30(68%)	53(80%)	$\chi^2=2,09$ $p=0,14$
С внесуставными проявлениями	14(32%)	13(20%)	
Продолжительность болезни			
от 1 года до 4 лет	11(25%)	19(29%)	$\chi^2=9,53$ $p=0,01$
от 5 лет до 9 лет	17(39%)	9(14%)	
более 10 лет	16(36%)	38(57%)	
Рентгенологическая стадия по Steinbrocker			
I	2(4%)	5(7%)	$\chi^2=4,45$ $p=0,21$
II	23(53%)	22(34%)	
III	17(39%)	37(56%)	
IV	2(4%)	2(3%)	
Функциональный класс			
I	17(39%)	19(29%)	$\chi^2=2,54$ $p=0,28$
II	23(52%)	44(67%)	
III	4(9%)	3(4%)	

Таблица 2

**Взаимосвязь между лабораторными показателями, отражающими активность ревматоидного артрита, и уровнем несфатина в сыворотке крови**

Показатель	Коэффициент корреляции (r) с несфатином-1	Достоверность, p
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	0,1937	0,043
С-реактивный белок, мг/л	0,214	0,025

лены нами на 2 группы – 1 группа (66 пациентов) с повышенным уровнем несфатина в сыворотке крови (>37,95нг/мл), и 2 группа (44 пациента) – с нормальными показателями (<37,95нг/мл). В обеих группах нами были изучены клинические проявления ревматоидного артрита. Результаты представлены в табл.1. Видно, что высокий уровень несфатина у больных РА был характерен для пациентов с более высокой степенью активности по DAS28, серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и продолжительностью болезни более 10 лет.

В табл. 2 представлены данные о корреляционных взаимосвязях между концентрацией НФ-1 и показателями системного воспаления в сыворотке крови. Из представленных данных видно, что существует достоверная положительная корреляционная связь между уровнем НФ-1 в сыворотке крови и маркерами, отражающими тяжесть РА, что косвенно подтверждает данные о наличии у НФ-1 провоспалительных свойств.

Таким образом, в результате нашего исследования выявлен целый ряд факторов, свидетельствующих о негативном влиянии НФ-1 на течение РА. На наш взгляд, положительная корреляция между уровнем НФ-1 и классическими маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), подтверждает роль НФ-1 как медиатора воспаления. Об этом же говорит и взаимосвязь между высокими уровнями концентрации НФ-1 в сыворотке крови с более тяжелой клинической картиной этого заболевания.

В процессе исследования каких-либо нежелательных явлений отмечено не было.

**Заключение.** Из результатов нашего исследования следует, что уровень НФ-1 у больных с РА достоверно выше, чем у здоровых людей. Более высокий уровень несфатина у больных РА характерен для пациентов с более высокой степенью активности по DAS28, серопозитивностью по РФ и продолжительностью болезни более 10 лет.

Высокий уровень НФ-1 положительно коррелировал с более высокими концентрациями СРБ и СОЭ, что косвенно говорит о провоспалительном характере действия НФ-1. В ходе исследования удалось уточнить отдельные звенья патогенеза РА. Результаты исследования можно применить для повышения качества диагностики РА, в частности, для прогнозирования тяжести течения заболевания, что требует дальнейшего изучения проблемы.

Кроме того, понимание роли НФ-1 в патогенезе РА дает стимул для создания специфических ингибиторов НФ-1, что открывает новые возможности терапии РА.

Учитывая то, что НФ-1 играет важную роль в развитии РА, дальнейшее изучение молекулярных механизмов активации НФ-1 может привести к разработке новых терапевтических средств для лечения широкого спектра воспалительных заболеваний.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

данные с использованием непараметрического критерия достоверности “хи-квадрат”. Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Нами была произведена оценка уровня несфатина-1 в сыворотке крови здоровых лиц. Средний уровень несфатина составил  $31,61 \pm 3,17$  нг/мл (M±σ). Уровень нормальных значений несфатина у здоровых лиц, определяемый как M±2σ, составил от 25,27 до 37,95 нг/мл.

Достоверной разницы зависимости уровня циркулирующего НФ-1 от индекса массы тела (ИМТ), пола, возраста как здоровых лиц, так и больных РА выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Для выяснения взаимосвязи между уровнем НФ-1 и клиническими проявлениями РА все пациенты были разде-

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., ред. *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
2. Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Зборовская И.А. Никотинамидфосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62 (10): 606-10.
3. Зборовская И.А., Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Кононов В.Е. Прогностическое значение определения уровня лептина у работников промышленных предприятий города Волгограда с остеоартрозом. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013; 1: 34-8.
4. Павлова А.Б., Ахвердян Ю.Р., Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013; 1: 38-41.
5. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21: 697-738.
6. Oh-I S., Shimizu H., Satoh T., Okada S., Adachi S., Inoue K. et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006; Oct 12; 443(7112):709-12.
7. Ayada C., Toru U., Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*. 2015; 19 ( 1 ): 4-10.
8. Scotece M., Conde J., Abella V., Lo'pez V., Lago F., Pino J. NUCB2/nesfatin-1: A New Adipokine Expressed in Human and Murine Chondrocytes with Pro-Inflammatory Properties, An In Vitro. *Journal of Orthopaedic Research*. 2014; May, 32(5): 653-60.
9. Foo K., Brismar H., Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience*. 2008; 156: 563-79.
10. Kluzek S., Arden N.K., Newton J., Adipokines as potential prognostic biomarkers in patients with acute knee injury. *Biomarkers*. 2015; 20(8):519-25.
11. Aydin S. Role of NUCB2/nesfatin-1 as a possible biomarker. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 6986-92.

## REFERENCES

1. Nasonov E.L., ed. *Rheumatology. Russian Clinical Recommendations [Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
2. Ahverdyan Ju.R., Zavadovskij B.V., Poljakova Ju.V., Sivordova L.E., Zborovskaya I.A. Nicotinamide phosphoribosyltransferase as a marker of systemic inflammation in osteoarthritis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62 (10): 606-10. (in Russian)
3. Zborovskaya I.A., Simakova E.S., Zavadovskij B.V., Ahverdyan Yu.R., Kononov V.E. Prognostic value of determining the level of leptin in workers of industrial enterprises in Volgograd with osteoarthritis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013; 1: 34-8. (in Russian)
4. Pavlova A.B., Ahverdjan Ju.R., Simakova E.S., Zavadovskij B.V., Sivordova L.E. Definition of adiponectin in workers of industrial enterprises with inflammatory joint diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013; 1: 38-41. (in Russian)
5. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21, 697-738.
6. Oh-I S., Shimizu H., Satoh T., Okada S., Adachi S., Inoue K. et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006; Oct 12; 443(7112):709-12.
7. Ayada C., Toru U., Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*. 2015, 19, 1: 4-10.
8. Scotece M., Conde J., Abella V., Lo'pez V., Lago F., Pino J. NUCB2/nesfatin-1: A New Adipokine Expressed in Human and Murine Chondrocytes with Pro-Inflammatory Properties, An In Vitro. *Journal of Orthopaedic Research*. 2014; May; 32(5):653-60.
9. Foo K., Brismar H., Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience*. 2008; 156: 563-79.
10. Kluzek S., Arden N.K., Newton J., Adipokines as potential prognostic biomarkers in patients with acute knee injury. *Biomarkers*. 2015; 20(8):519-25.
11. Aydin S. Role of NUCB2/nesfatin-1 as a possible biomarker. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 6986-92.

Поступила 19.04.18  
Принята к печати 21.11.18