

Гепатокіни серомукоїди: патогенетична роль за умов стеатозу печінки

О. Й. Комариця

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Печінка – ендокринний орган, позаяк гепатоцити продукують низку біологічно активних регуляторів системного метаболізму та енергетичного балансу – гепатокінів, до яких належать серомукоїди – СМ (орозомукоїди), що зменшують продукцію активованих форм кисню, захищають жирову тканину, регулюють імунні процеси, виступають кардіопротекторами, наносями та переносниками лікарських препаратів, а їхня продукція асоціюється з розвитком жирового гепатозу.

Мета дослідження: аналіз впливу СМ на системний метаболізм у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. У стаціонарних умовах обстежено 104 пацієнти з ІХС, нестабільною стенокардією, в яких додатково визначений вміст СМ уніфікованим орциновим методом (норма – 0,13–0,23 од.).

Результати. Пацієнти із стеатозом печінки та без нього мали тотожні однаково підвищені рівні СМ ($0,38 \pm 0,02$ од. vs $0,40 \pm 0,05$ од.), однак їхні кореляційні зв'язки були різними. Рівень СМ прямо корелював із тривалістю стаціонарного лікування, частотою серцевих скорочень, гострофазовими показниками запалення, глюкозою крові натще та протромбіновим часом, обернено був асоційований із загальним холестерином та ліпопротеїдами низької щільності, протромбіновим індексом.

Висновки. Гепатокіни серомукоїди є ключовими регуляторами ліпогенезу, за умов стеатозу печінки у пацієнтів з ІХС, нестабільною стенокардією їх зростання корелює з активацією клітинних та сироваткових маркерів запалення, зменшенням атерогенності сироватки, глюкозною інтолерантністю, гіпокоагуляцією.

Ключові слова: серомукоїди (орозомукоїди), запалення, холестерин, глюкоза.

Hepatokines orosomucoid: pathogenetic role in liver steatosis

О. У. Komarytsia

The liver is an endocrine organ because hepatocytes produce a number of biologically active regulators of systemic metabolism and energy balance - hepatokines, which include orosomucoids (seromucoids). According literature data, orosomucoids reduce the production of activated oxygen forms, protect adipose tissue, regulate immune processes, act as cardioprotectors, and drug carriers. Orosomucoids production is associated with the development of fatty hepatosis too but pathogenetic role of orosomucoids in liver steatosis needs more investigations.

The objective: to evaluate the effects of orosomucoids on systemic metabolism in patients with coronary artery disease with comorbid liver steatosis.

Materials and methods. In 104 patients with coronary artery disease, unstable angina the content of orosomucoids was additionally determined by the unified orcin's method (normal value 0,13–0,23 units). Patients were investigated according modern guidelines and Helsinki declaration of human rights. According liver steatosis presentce patients were divided into two statistically equal groups with comorbid liver steatosis (n=87; 83,65%) and intact liver (n=17; 16,35%). The results were calculated statistically with $p < 0.05$ level.

Results. Patients with and without hepatic steatosis had identically elevated orosomucoids levels ($0,38 \pm 0,02$ vs $0,40 \pm 0,05$ units; $p > 0.05$), but their correlations were different. The level of orosomucoids correlated directly with the duration of inpatient treatment, heart rate, acute-phase indicators of inflammation, fasting blood glucose and prothrombin time, and was conversely associated with total cholesterol and low-density lipoproteins, prothrombin index (all $p < 0.05$).

Conclusions. Orosomucoid hepatokines are key regulators of lipogenesis, under conditions of liver steatosis in patients with coronary artery disease, unstable angina, their growth correlates with activation of cellular and serum markers of inflammation, reduction of serum atherogenicity, glucose intolerance, and hypocoagulation.

Keywords: orosomucoids (seromucoids), inflammation, cholesterol, glucose.

Засучасними науковими поглядами, печінка належить до ендокринних органів, оскільки гепатоцити продукують низку біологічно активних регуляторів системного метаболізму та енергетичного балансу – гепатокіни, а саме: фетуїни А та В, ретинол-зв'язувальний протеїн-4 (retinol-binding protein 4 - RBP4), селенопротеїн Р, фактор росту фібробластів-21 (fibroblast growth factor-21 – FGF-21), гепатоцитного походження фібриноген-пов'язаний протеїн-1, гормон-зв'язувальний глобулін, пов'язаний зі статтю (sex hormone-binding globulin –

SHBG), ангіопетин-пов'язаний фактор росту-6, ангіопетин-подібний протеїн-4, хемотаксис-2 лейкоцитарного походження (LECT2), афамін [1–4] та відомі серомукоїди (орозомукоїди, кислі глікопротеїни), роль та значення яких у сучасній медицині аналізуються [5, 6].

Серомукоїди (СМ) є складними білками родини ліпокаїнів з вуглеводневим компонентом, не мають нозологічної специфічності, продукуються гепатоцитами та ендотеліоцитами у відповідь на адіпоцитокіни та жовчні кислоти [7], кількість їх підвищується у

декілька разів за умов запалення, коли вони самі починають виступати об'єктивними ефекторами через пригнічення експресії прозапальних генів та патологічних шляхів [5, 8, 9].

Крім того, СМ зменшують продукцію активованих форм кисню, захищають жирову тканину від запалення та метаболічної дисфункції, регулюють імунні процеси, виступають кардіопротекторами, наносями та переносниками лікарських препаратів, а їхня продукція за умови надмірної маси тіла та ожиріння чітко асоціюється з розвитком неалкогольного стеатогепатозу (МАСП) [9–11].

СМ виступають ключовими регуляторами ліпогенезу de novo у печінці та на рівні організму у цілому [1], кількість їх у плазмі експериментальних тварин з ожирінням та пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки зменшується. СМ зв'язуються з інозитол-1,4,5-трифосфатним рецептором типу 2 та активують кіназний АМФ-активуючий-білковий сигнальний шлях, який пригнічує стерол-регульований елемент зв'язувального протеїну в 1С-зумовленій ліпогенній програмі [12, 13]. Цей механізм було доведено в експерименті, коли інтраперитонеальне введення СМ зменшувало прояви стеатозу печінки, стеатогепатиту та навіть атеросклерозу судин без впливу на масу тіла.

Це свідчить, що СМ є потенційною терапевтичною мішенню у цих станах [3]. Однак патогенетична роль СМ за умов МАСП потребує подальшого вивчення [13].

Мета дослідження: оцінювання впливу СМ на системний метаболізм у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та супутнім МАСП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У стаціонарних умовах відповідно до Наказу МОЗ України № 152 від 02.06.2016 та Гельсінської декларації прав людини обстежено 104 пацієнти з ІХС, нестабільною стенокардією (ІХС/НС), в яких додатково визначений вміст СМ уніфікованим орциновим методом (норма – 0,13–0,23 од).

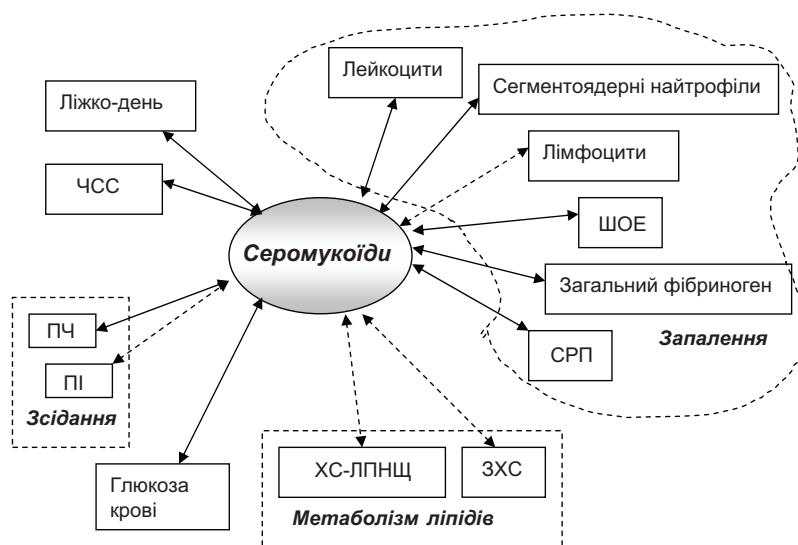
Пацієнтів з ознаками гепатитів, цирозу печінки, пухлинами, анемією до дослідження не включали. Хворі були розподілені дві групи:

- пацієнти з МАСП (n=87; 83,65%),
- пацієнти з інтактною печінкою (n=17; 16,35%).

Результати дослідження були опрацьовані методами варіаційної статистики, кореляційний аналіз проведений за Пірсоном-Спірменом, до уваги брали лише істотні дані (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що пацієнти з МАСП та без нього мали однаково тожожні підвищені рівні СМ (0,38±0,02 од. і 0,40±0,05 од.; p>0,05), однак їхні кореляційні зв'язки були



Кореляційні зв'язки вмісту серомукоїдів у пацієнтів з ІХС, нестабільною стенокардією та метаболічно-асоційованим стеатозом печінки

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, СРП – С-реактивний протеїн, ЗХС – загальний холестерин, ХС-ЛПНЦ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ПІ – протромбінний індекс, ПЧ – протромбінний час; пряма лінія – прямий зв'язок, пунктир – обернений зв'язок.

різними. Якщо у пацієнтів з інтактною печінкою вміст СМ прямо корелював лише зі швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) та загальним фібриногеном, то у пацієнтів з ІХС/НС та МАСП вміст СМ був вбудованим у плеяду кореляцій з параметрами запалення, зсідання, ліпідного та вуглеводного метаболізму та клінічними показниками.

Водночас рівень СМ істотно асоціювали з тривалістю стаціонарного лікування з приводу основної патології (r=0,32; p<0,05) та частотою серцевих скорочень (r=0,29; p<0,05), підвищення якої вважається прихованим несприятливим кардіоваскулярним фактором ризику [14]. Цілком очікувано вміст СМ істотно прямо корелював з іншими показниками системного запалення – як клітинними (кількістю лейкоцитів (r=0,28), передусім сегментоядерних нейтрофілів (r=0,35), швидкістю осідання еритроцитів (r=0,45); p<0,05), так і білковими гострофазовими (загальним фібриногеном (r=0,53) та С-реактивним протеїном (r=0,54); p<0,01) (рисунк).

Одночасно кількість СМ обернено корелювала з показниками ліпідного дистрес-синдрому – з рівнем загального холестерину (r=-0,28; p<0,05) та часточками низької щільності (r=-0,38; p<0,05). Крім того, вміст СМ виявився прямо пропорційним кількості глюкози крові натще (r=0,36; p<0,05) та протромбінного часу (r=0,27; p<0,05) і обернено пропорційним значенню протромбінного індексу (r=-0,29; p<0,05).

Отже, гепатокіни СМ є проміжною патогенетичною ланкою між ліпідно-вуглеводним метаболізмом та двома універсальними захисними механізмами – запаленням та зсіданням крові, що може відігравати провідну роль у патогенезі жирового ураження печінки [15]. Проведеним кореляційним аналізом доведено, що зростання СМ асоціюється з активацією системних клітинних та гуморальних механізмів запалення одночасно зі зменшенням атерогенності сироватки крові,

ймовірно, внаслідок витрат холестерину на новобудову мембран клітин запалення [16]. Це відбувається паралельно з погіршенням толерантності до глюкози та схильністю до гіпокоагуляції [17].

Гіпокоагуляційні ефекти та гіпохолестеринемічний ефект зумовлюють описаний у дослідженні протиішемічний кардіопротективний ефект СМ [17]. Важливе значення має також описаний пригнічувальний вплив СМ на диференціацію адипоцитів, тобто вони мають обмежувальний ефект на жирову тканину та вивільнення адипоцитокінів. Доведений гіперглікемічний ефект СМ може запускати патогенетичний ланцюг метаболічного синдрому та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, що було описано раніше [18–20], тоді як останні дослідження продемонстрували асоціацію рівня СМ із вмістом адіпонектину та інсулінорезистентністю жирової тканини і родинним анамнезом ЦД [21, 22].

ВИСНОВКИ

Гепатокіни серомукоїди є ключовими регуляторами ліпогенезу за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки у пацієнтів з ІХС/НС. Водночас їх зростання корелює з активацією клітинних та сироваткових маркерів запалення, зменшенням атерогенності сироватки, глюкозною інтолерантністю, гіпокоагуляцією.

Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів та будь-якого фінансування.

Робота виконана в межах теми кафедри «**Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки**» (№ держреєстрації: 0122U000165)

Відомості про автора

Комариця Орест Йосифович – канд. мед. наук, доцент, завідувач, кафедра внутрішньої медицини № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 519-98-87. *E-mail: komar_or@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5822-8281

Information about the author

Komarystia Orest Y. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 519-98-87. *E-mail: komar_or@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5822-8281

ПОСИЛАННЯ

- Esfahani M, Baranchi M, Goodarzi MT. The implication of hepatokines in metabolic syndrome Diabetes Metab Syndr. 2019;13(4):2477-80. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.027.
- Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. BBA Clin. 2016;5:108-13. doi: 10.1016/j.bbaci.2016.03.002
- Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowski I, Bobrus-Chociej A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. Acta Biochim Pol. 2016;63(3):459-67. doi: 10.18388/abp.2016.1252
- Chen S, Liu Z, Cen L, Wang J, Zhang J, Zhang X, Xu C. Association Between Serum Afamin Levels with Nonalcoholic Associated Fatty Liver Disease. Can J Gastroenterol Hepatol. 2022;2022:7175108. doi: 10.1155/2022/7175108
- Zhou B, Luo Y, Ji N, Hu C, Lu Y. Orosomucoid 2 maintains hepatic lipid homeostasis through suppression of de novo lipogenesis. Nat Metab. 2022;4(9):1185-201. doi: 10.1038/s42255-022-00627-4.
- Elpek GO. Orosomucoid in liver diseases. World J Gastroenterol. 2021;27(45):7739-47. doi: 10.3748/wjg.v27.i45.7739
- Lee SH, Choi JM, Jung SY, Cox AR, Hartig SM, et al. The bile acid induced hepatokine orosomucoid suppresses adipocyte differentiation Biochem Biophys Res Commun. 2021;534:864-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.086.
- Gemelli C, Martello A, Montanari M, Zannocco Marani T, Salsi V, et al. The Orosomucoid 1 protein is involved in the vitamin D - mediated macrophage de-activation process. Exp Cell Res. 2013;319(20):3201-13. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.08.017.
- Rangé H, Poitou C, Boillot A, Ciangura C, Katsahian S, Lacorte JM, et al. Orosomucoid, a new biomarker in the association between obesity and periodontitis. PLoS One. 2013;8(3):e57645. doi: 10.1371/journal.pone.0057645.
- He J, Zheng Z, Liu T, Ao Y, Yang Y, Hu H. Salivary orosomucoid 1 as a biomarker of hepatitis B associated hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2022;12(1):15347. doi: 10.1038/s41598-022-18894-2
- Cheng S, Wiklund P, Autio R, Borra R, Ojanen X, Xu L, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Altered Systemic Amino Acid Metabolism Are Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. PLoS One. 2015;10(10):e0138889. doi: 10.1371/journal.pone.0138889.
- Radchenko OM, Strilchuk LM. The role of seromucoids in the pathogenesis of internal pathology and the diagnostic value of their determination. Practicing Physician. 2017;2:45-4.
- Panera N, Corte CD, Crudele A, Stronati L, Nobili V, Alisi A. Recent advances in understanding the role of adipocytokines during non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and their link with hepatokines. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10(3):393-403. doi: 10.1586/17474124.2016.1110485.
- Cierpka-Kmieć K, Hering D. Tachycardia: The hidden cardiovascular risk factor in uncomplicated arterial hypertension Cardiol J. 2020;27(6):857-67. doi: 10.5603/CJ.a2019.002.
- Li L, Sun H, Chen J, Ding C, Yang X, Han H, et al. Mitigation of non-alcoholic steatohepatitis via recombinant Orosomucoid 2, an acute phase protein modulating the Erk1/2-PPARγ-Cd36 pathway Cell Rep. 2023;42(7):112697. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112697.
- El-Bebrawy NM, Andrawes NG, Ismail EA, Enany BE, El-Seoud HS, Erfan MA. Serum and Urinary Orosomucoid in Young Patients With Type 1 Diabetes: A Link Between Inflammation, Microvascular Complications, and Subclinical Atherosclerosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2016;22(8):718-26. doi: 10.1177/1076029616637185.
- Liu SQ, Tefft BJ, Roberts DT, Zhang LQ, Ren Y, Li YC, et al. Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;303(12):1446-58. doi: 10.1152/ajpheart.00362.2012.
- Bao X, Borné Y, Johnson L, Muhammad IF, Persson M, Niu K, et al. Comparing the inflammatory profiles for incidence of diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a prospective study exploring the 'common soil' hypothesis. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):87. doi: 10.1186/s12933-018-0733-9.
- Tsuboi A, Kitaoka K, Yano M, Takeuchi M, Minato S, Kurata M, et al. Higher circulating orosomucoid and lower early-phase insulin secretion in midlife Japanese with slower glucose disposal during oral glucose tolerance tests. Diabetol Int. 2019;11(1):27-32. doi: 10.1007/s13340-019-00398-6.
- Tsuboi A, Minato S, Yano M, Takeuchi M, Kitaoka K. Higher circulating adiponectin and lower orosomucoid were associated with postload glucose ≤ 70 mg/dL, a possible inverse marker for dysglycemia, in young Japanese women. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7(1):e000596. doi: 10.1136/bmj-drc-2018-000596.
- Honda M, Tsuboi A, Minato-Inokawa S, Takeuchi M, Kurata M, Takayoshi T, et al. Serum Orosomucoid Is Associated with Serum Adiponectin, Adipose Tissue Insulin Resistance Index, and a Family History of Type 2 Diabetes in Young Normal Weight Japanese Women. J Diabetes Res. 2022;2022:7153238. doi: 10.1155/2022/7153238.
- Wang PY, Feng JY, Zhang Z, Chen Y, Qin Z. The adipokine orosomucoid alleviates adipose tissue fibrosis via the AMPK pathway. Acta Pharmacol Sin. 2022;43(2):367-75. doi: 10.1038/s41401-021-00666-9.

Стаття надійшла до редакції 04.07.2023. – Дата першого рішення 10.07.2023. – Стаття подана до друку 14.08.2023