

УДК: 612

ИРИСИН, БЕТАТРОФИН, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ

© 2018 г. В. Х. Хавинсон^{1,2}, Б. И. Кузник^{4,5}, Г. А. Рыжак², Н. С. Линькова^{2,3*}, Т. С. Саль², Н. И. Чалисова^{1,2}

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, Россия

⁴Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, Россия

⁵Иновационная клиника Академия здоровья, 672038, Чита, Россия

*E-mail: linkova@gerontology.ru

Поступила в редакцию 16.11.2016

В обзоре представлены сведения о строении, свойствах и функциях геропротекторных белков ирисина и бетатрофина. Описана роль этих белков в патогенезе и терапии сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома. Мышечный белок ирисин, образующийся при физической нагрузке и являющийся регулятором длины теломер, действует на клетки белого жира через стимуляцию экспрессии *UCP1*, и опосредовано через активацию сигнального пути *p38MAPK*. Это приводит к экспрессии бетатрофина, усиливающего регенерацию β -клеток, и уменьшающего резистентность к инсулину. Ирисин и бетатрофин могут рассматриваться как потенциальные мишени действия геропротекторных лекарственных средств, что показано на примере пептида панкреатина (*Lys-Glu-Asp-Trp*). Пептид *Lys-Glu-Asp-Trp* снижает уровень глюкозы в крови, концентрацию инсулина в плазме и индекс инсулинрезистентности, и стимулирует дифференцировку различных островковых клеток поджелудочной железы, то есть обладает сходными с ирисином и бетатрофином эффектами. Предлагается гипотеза о роли пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* в эпигенетической регуляции экспрессии генов ирисина и бетатрофина, и о его возможном протекторном действии при возрастной патологии, связанной с нарушением синтеза данных белков. В промоторных областях генов ирисина и бетатрофина найдены предполагаемые сайты связывания *GGCAG* и *CCACA* для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp*.

Ключевые слова: ирисин, бетатрофин, сахарный диабет, пептид *Lys-Glu-Asp-Trp*.

Второе десятилетие XXI века охарактеризовалось рядом открытий в области геронтологии. В 2011 г. Wyss-Coray, используя метод гетерогенного парабриоза (создание общего кровообращения у старой и молодой мыши), установил, что кровь старых особей вызывает дегенерацию нейронов в различных отделах центральной нервной системы (ЦНС) молодых животных. Одним из соединений, оказывающих отрицательное воздействие на ЦНС, является хемокин *CCL11* (эотаксин 1). Содержание *CCL11* у человека и животных с возрастом увеличивается [8, 70].

В 2013 г. группа американских ученых (Loffredo и соавторы, 2013), применив метод гетерогенного парабриоза, обнаружила, что у старых мышей, страдающих кардиальной гипертрофией, кровь молодых животных полностью ликвидирует симптомы заболевания. Такой эффект проявлял дифференцировочный фактор роста-11 (*growth differentiation factor-11*, *GDF11*), относящийся к суперсемейству

трансформирующего фактора роста β (*transforming growth factor- β* – *TGF- β*), уровень которого с возрастом уменьшался [55].

В 2012 г. группа исследователей, работающая под руководством Spiegelman [24], сообщила, что при физической нагрузке выделяется гормон ирисин, содержание которого у людей пожилого и старческого возраста по сравнению с молодыми снижено [5, 23, 61, 66]. Установлено, что существует тесная связь между концентрацией ирисина и длиной теломер [61]. Это позволяет охарактеризовать ирисин как белок молодости [65, 74].

Бетатрофин (ангиопоэтин-8) был открыт в 2004 г. [30]. Однако его геропротекторные свойства были обнаружены лишь во втором десятилетии XXI в. В 2012 г. было показано, что концентрация бетатрофина коррелирует с уровнем триглицеридов [62]. Вскоре было установлено, что бетатрофин является регулятором пролиферации

β -клеток поджелудочной железы [76]. Под влиянием бетатрофина тормозится активность липопротеинлипазы, благодаря чему это соединение получило название липазин (lipasin) [42, 78].

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИРИСИНА И БЕТАТРОФИНА

Ген *fnDC5* кодирует прогормон *FNDC5* (fibronectin type III domain containing 5), являющийся трансмембранным белком, состоящим у человека из 212, а у мышей и крыс из 209 аминокислотных остатков. Серийные сокращения мышц приводят к повышению в них экспрессии фактора *PGC-1 α* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , ко-активатор рецептора пролиферации пероксисом). *PGC-1 α* опосредует увеличение экспрессии *FNDC5* и увеличение интенсивности его модификации в ирисин. При усиленной работе мышц белок подвергается ограниченному протеолизу, благодаря чему происходит образование промежуточного регуляторного пептида. Структура белка включает в себя сигнальный пептид, два фибронектиновых домена III типа (*FnIII*) и C'-концевой гидрофобный домен [24, 38].

После того, как C'-концевой домен отделяется, оставшийся пептид отщепляется протеазой, гликолизуется, в результате чего образуется окончательный регуляторный пептид, включающий в себя 112 аминокислотных остатков (у человека – с 32 по 143; у крыс – с 29 по 140) и сохраняющий большую часть *FnIII*-последовательности (рис. 1). Молекулярная масса ирисина человека и крысы составляет 12 кДа [57]. Наличие ирисина у человека подтверждено с помощью масс-спектрологии [23].

Синтез ирисина осуществляется в мышцах, жировой ткани, миокарде, печени, почках, слюнных железах, спинном и головном мозге, костной ткани, поджелудочной железе, сальных железах, яичниках [38], вестибулярных ядрах продолговатого мозга и клетках Пуркинье мозжечка [27]. Кроме того, ирисин обнаружен в поджелудочной железе (островки Лангерганса, серозные ацинусы, клетки внутрисекреторного и межсекреторного протоков), печени (гепатоциты, клетки Купфера и синусоидальные эндотелиальные клетки), селезенке (подкапсулярный регион и периартериальный лимфатический листок), желудке (париетальные клетки желудка и туника мышечной клетки) [38].

Ген бетатрофина человека располагается с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке. Транскрипт бетатрофина человека состоит из четырех экзонов, кодирующих протеин, состоящий из 198 аминокислотных остатков. N-концевая часть бетатрофина является трансмембранным белком, содержащим последовательности, передающие сигналы внутрь клетки [77].

mРНК бетатрофина гиперэкспрессируется у мыши в печени и коричневом жире и умеренно экспрессируется в подкожно-жировой клетчатке, почках, тонком кишечнике и сердце. У человека mРНК бетатрофина сильно экспрессируется в печени, и ограниченно в жировой ткани, мозге, прямой кишке и сердце [62]. Следует отметить, что профиль экспрессии mРНК бетатрофина ассоциирован с активностью α -фетопротеина клетках рака печени [63]. Наличие гиперметилирования локусов гена бетатрофина при циррозе печени и гепатоцеллюлярной карциноме может указывать на то, что экспрессия этого

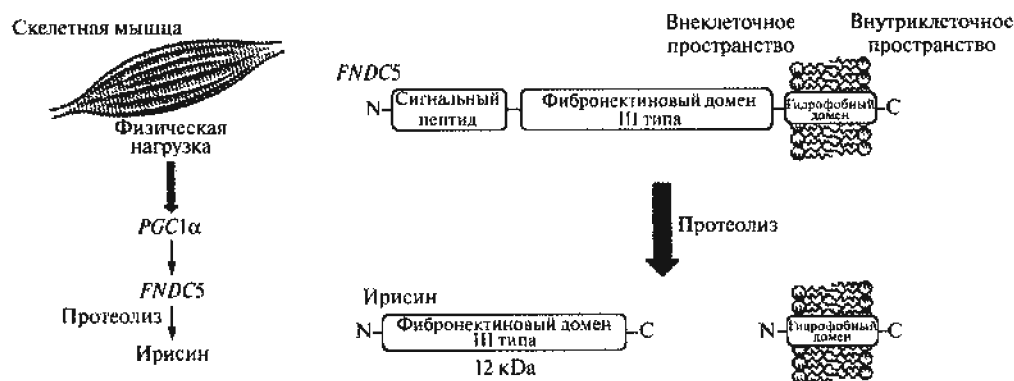


Рис. 1. Схема ограниченного протеолиза прогормона *FNDC5* с образованием регуляторного пептида ирисина. Синтез *FNDC5* стимулируется *PGC-1 α* , который экспрессируется при физической нагрузке [57]. Обозначения: *FNDC5* – fibronectin type III domain containing 5, *PGC-1 α* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α) – пероксисома пролифератор-активированный рецептор гамма коактиватора 1-альфа.

гормона отражает дифференцировку клеток печени лишь в условиях нормы [22].

Целью обзора явилось обобщение сведений о роли ирисина и бетатрофина в патогенезе и терапии сахарного диабета (СД), ожирения и метаболического синдрома, а также возможность поделиться собственными данными по эпигенетической регуляции этих вновь открытых белков.

РОЛЬ ИРИСИНА И БЕТАТРОФИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

СД является одним из самых распространенных заболеваний у лиц разных возрастных групп [9]. По данным Международной Федерации диабета в 2011 г. число больных СД во всем мире составило 366 миллионов. Предполагается, что к 2030 г. число больных СД достигнет 7,7% от общего числа людей, живущих на земле, и превысит 552 миллиона [49].

Патогенез, клиника и терапия СД-1 и СД-2 характеризуется существенными различиями. СД-1 является аутоиммунным заболеванием, при котором образуются антитела к собственным β -клеткам поджелудочной железы, в результате чего возникает их деструкция и недостаточная выработка инсулина. СД-2 характеризуется рядом метаболических расстройств и секреторной дисфункцией β -клеток. Как правило, СД-2 проявляется повышенной устойчивостью (резистентностью) к инсулину. Дело в том, что в норме резистентность к инсулину вызывает компенсаторное увеличение секреции этого гормона, благодаря чему поддерживается состояние нормогликемии. СД-2 развивается, когда β -клетки не могут компенсировать увеличение потребности в инсулине. После первоначального усиления пролиферации, функции β -клеток нарушаются. Кроме того, при СД-2 наблюдается дисфункция липидного обмена, что приводит к развитию атеросклероза [2, 6, 12, 16].

Еще более стремительно увеличивается доля населения с метаболическим синдромом, который предшествует развитию СД-2. Метаболический синдром развивается у лиц с избыточной массой тела. По прогнозам, к 2025 г. численность пациентов с метаболическим синдромом может превысить 500 млн человек. Каждый год до 15% лиц с метаболическим синдромом заболевают СД-2 [1].

В последние годы появился цикл работ, свидетельствующих о том, что функции ирисина и бетатрофина тесно связаны между собой и играют

существенную роль в патогенезе ожирения, метаболического синдрома и СД [26, 29, 35]. Высказано предположение, что средством для лечения СД-1 и СД-2 могут явиться ирисин и бетатрофин [52, 64].

В опытах, проведенных на мышах линии *STZ* (the streptozotocin-induced diabetic nude mouse model), было показано, что внутривнутрибрюшинное введение рекомбинантного ирисина в дозе 1 мг/кг приводит к уменьшению концентрации глюкозы в крови. Вместе с тем инъекции ирисина практически не повлияли на вес мышей. Пероральное применение ирисина сопровождалось уменьшением уровня глюкозы в крови. Полученные результаты объясняются увеличением расхода энергии и усилением экспрессии метаболических генов. Авторы считают, что применение ирисина при СД приведет к снижению дозы вводимого с терапевтической целью инсулина [32].

Гао и соавторы (2016) получили высокоочищенный рекомбинантный ирисин, усиливающий экспрессию генов, связанных с липолизом (*hsl*, *atgl*, *fabp4*) в адипоцитах. Под действием ирисина возрастало поглощение глюкозы адипоцитами на протяжении 2 сут, после чего эта реакция ослабевала и полностью прекращалась к 6 сут. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что внеклеточный ирисин способен взаимодействовать с неизвестным рецептором и, таким образом, стимулировать *p38 MAPK*- и *ERK/MAPK*. При этом в регуляторный процесс вовлекается белок *PGC1 α* , благодаря чему увеличивается экспрессия белка *FNDC5*. Протеолитическое расщепление белка *FNDC5* приводит к образованию активного гормона ирисина. Ирисин оказывает влияние на молекулы, связанные с липолизом, такие как *HSL*, *ATGL*, *FABP4*, что приводит к усиленному высвобождению глицерола и снижению накопления липидов в адипоцитах (рис. 2). Полученные результаты являются экспериментальным доказательством возможного применения ирисина для лечения ожирения и метаболических расстройств, связанных с ожирением [34].

Установлено, что у мужчин и женщин старше 35 лет, страдающих ожирением, существует корреляция между уровнем ирисина и индексом массы тела, жировой массой, окружностью талии, соотношением окружности талии к окружности бедра, лептином и С-реактивным белком (*hs-CRP*). Полученные данные свидетельствуют о связи между содержанием ирисина и основными параметрами, характеризующими ожирение [59].

Pardo и соавторы (2014) изучили содержание ирисина в крови при экстремальных индексах массы

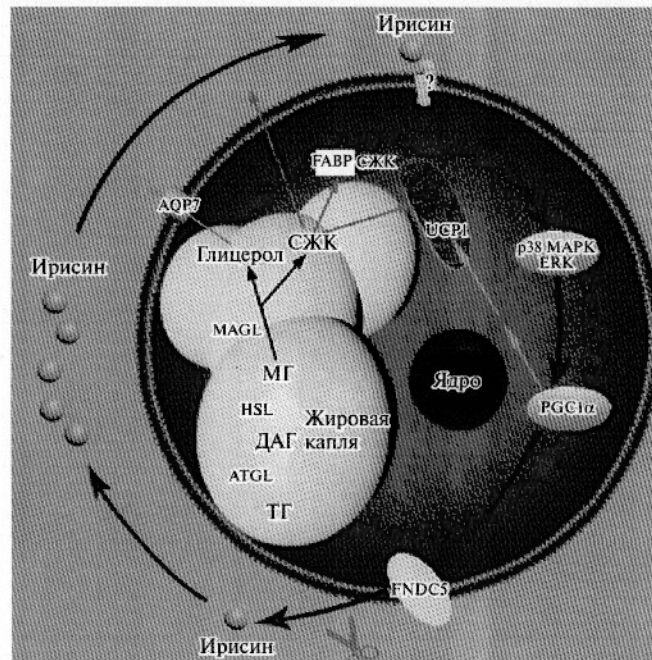


Рис. 2. Предполагаемый молекулярный механизм действия ирисина в адипоцитах [34]. Обозначения: *AQP7* – аквапорин 7, *ATGL* (adipose triglyceride lipase) – жировая триглицерид липаза, *DAГ* – диацилглицерол, *ERK* (extracellular signal-regulated kinase) – внеклеточная сигнал-регулирующая киназа, *FABP* (fatty acid-binding protein) – белок, связывающий жирные кислоты, *СЖК* – свободные жирные кислоты, *FNDC5* – fibronectin type III domain containing, *HSL* (hormone-sensitive lipase) – гормоно-чувствительная липаза, *MAGL* (monoacylglycerol lipase) – моноацилглицерол липаза, *MAPK* (mitogen-activated protein kinase) – митоген-активируемая протеинкиназа, *MG* – моноацилглицерол, *PGC1α* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) – пероксисома пролифератор-активированный рецептор гамма коактиватора 1-альфа, *TГ* – триглицериды, *UCP1* (uncoupling protein 1) – расцепляемый протеин 1.

тела и ее соотношение с базальным метаболизмом. В исследовании приняли участие 145 пациентов, в том числе 96 с истощением (30 из них с выраженной анорексией) и 66 с ожирением; 49 людей имели нормальный вес. Уровень ирисина в плазме был значительно повышен у людей с ожирением по сравнению с нормой и снижен при анорексии. У пациентов с ожирением, по сравнению с людьми, страдающими анорексией, отмечался высокий расход энергии в покое и при физической нагрузке, но выявлялось снижение энергетической активности при сравнении с пациентами с нормальной массой тела. Наибольшее повышение концентрации ирисина при физической активности выявлено у людей с нормальной массой тела, меньше – при ожирении и анорексии. При назначении диеты мужчинам с ожирением вес и концентрация ирисина в крови снижались, но через 24 недели при восстановлении веса концентрация ирисина возвращалась к исходному уровню [28, 19, 58].

При голодании крыс с исходным нормальным весом на протяжении двух недель, несмотря

на значительное снижение массы тела, сердца, почек и мышц, а также уменьшение в крови концентрации глюкозы, общего белка и альбумина, липидов, в том числе триглицеридов и свободных жирных кислот, уровень ирисина оставался стабильным [50].

У людей до развития диабета уровень мРНК *FNDC5* в мышцах, жировой ткани и плазме был относительно высок. Однако после развития СД-2 содержание мРНК *FNDC5* в жировой ткани и плазме снижалось на 40% и 50% соответственно. В то же время содержание ирисина в крови положительно коррелировало с мышечной массой и факторами, определяющими интенсивность процессов метаболизма, и отрицательно – с уровнем глюкозы натощак [48].

В экспериментах на мышах со стрептозотоцином индуцированным СД было показано, что лечение ирисинном значительно улучшало функцию эндотелия и сокращало площадь атеросклеротических бляшек. В опытах *in vitro* установлено, что в присутствии ирисина в пупочной вене снижается

число эндотелиальных клеток человека, подверженных апоптозу при действии высоких доз глюкозы. Ирисин, повышая антиоксидантную активность, способен ослаблять отрицательные реакции организма на окислительный стресс. В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что ирисин увеличивает фосфорилирование *AMPK*, *Akt* и *eNOS* в аорте мышей и пупочной вене человека. На основании полученных данных высказывается предположение о том, что ирисин может применяться у людей с СД для предупреждения развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [3, 56].

Согласно данным He с соавторами [43], у больных СД-2 по сравнению со здоровыми людьми содержание ирисина в крови было значительно снижено, а уротензина II – резко повышено. Концентрация ирисина в сыворотке отрицательно коррелировала с уротензином II, гемоглобином *A1c* и экскрецией альбумина в моче. Выявлены положительные корреляции между содержанием ирисина в сыворотке, мышечной массой, скоростью клубочковой фильтрации, холестерином и липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Уровень уротензина II отрицательно коррелировал с мышечной массой. Между тем, содержание ирисина и уротензина II в моче характеризовалось положительной корреляцией. Путем множественного регрессионного анализа установлено, что гемоглобин *A1c* и циркулирующий уротензин II являются независимыми факторами, регулирующими содержание ирисина в крови. Представленные результаты позволили авторам высказать предположение, что уротензин II и высокое содержание глюкозы в крови являются факторами, препятствующими секреции ирисина из мышц.

Аналогичные результаты были получены у больных СД и почечной недостаточностью, страдающих ожирением [53, 54]. Высказывается предположение, что при ожирении наблюдается резистентность липидного обмена к ирисину, аналогичная той, что отмечается на инсулин и лептин [32]. В то же время интенсивные физические упражнения у лиц с метаболическим синдромом, как и у людей с нормальным весом, приводят к увеличению уровня ирисина в крови [45].

Установлено, что высокое содержание ирисина в крови обнаружено у здоровых людей, более низкое – при предиабете и самое низкое – у больных СД. У мужчин и женщин выявлены положительные корреляции между уровнем ирисина и индексом массы тела и отрицательные – с глюкозой натощак и содержанием печеночных ферментов – аланинаминотрансферазой и аспартатаминотрансферазой [23].

Не менее интересные данные получены Ни и соавторами (2016), изучившими содержание ирисина в крови у 172 больных СД-2, в том числе у 32 из них с пролиферативной диабетической ретинопатией. Установлено, что при СД концентрация ирисина по сравнению со здоровыми людьми была снижена. Особенно низкой она оказалась у больных СД-2 с макроглобулинемией, по сравнению с теми, у кого выявлялась микроглобулинемия. Содержание ирисина в сыворотке у пациентов с СД-2 отрицательно коррелировало с возрастом, уровнем глюкозы в плазме натощак, инсулинорезистентностью, содержанием мочевины, креатинина, и положительно – с клиренсом креатинина и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. У пациентов с СД-2 с сопутствующей пролиферативной диабетической ретинопатией отмечено значительное снижение концентрации ирисина не только в сыворотке, но и стекловидном теле. Следует подчеркнуть, что у пациентов с СД-2 без наличия ретинопатии по сравнению со здоровыми людьми в стекловидном теле уровень ирисина также был снижен [44].

Zhao и соавторы (2015), обобщив результаты пяти исследований, включавших 632 больных, пришли к выводу, что содержание ирисина у женщин с гестационным СД снижено. Вместе с тем, через 3 месяца после родов у женщин, перенесших и не перенесших гестационный СД, концентрация ирисина была одинаковой [80]. Авторы считают, что ирисин может быть важнейшим биомаркером для прогнозирования развития гестационного СД на ранних сроках беременности [39].

Иные результаты получены Piu и соавторами (2014). Ими установлено, что у беременных женщин с ожирением или гестационным СД несмотря на корректировку индекса массы тела, липидов и глюкозы, содержание ирисина оставалось повышенным. Ирисин обнаружен также в плацентарных сосудах и материнском ликворе. При этом содержание ирисина в сыворотке положительно коррелировало с его концентрацией в спинномозговой жидкости у беременных с нормальным весом, и при ожирении. Методом иммуногистохимического окрашивания ирисин выявлен у людей в гипоталамусе и нейронах паравентрикулярного ядра. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что ирисин может играть существенную роль в регуляции метаболизма путем воздействия на ЦНС [60].

Wu и Spiegelman (2015) указывают, что применение ирисина, как и физические процедуры, приводящие к увеличению его содержания в крови, могут быть использованы для терапии

таких заболеваний, как СД-2, метаболических расстройств, неалкогольных повреждений печени.

Как видно из представленных данных, большинство авторов приходят к выводу, что при СД-2 уровень ирисина в крови снижается. Кроме того, существует предположение, что ирисин может в дальнейшем оказаться полезным для лечения перечисленных патологических состояний.

БЕТАТРОФИН, ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Исследования, проведенные Yi и соавторами (2013) показали, что в печени и жировой ткани образуется бетатрофин [76]. Введение копии кодирующего бетатрофин гена в геном мышей сопровождалось повышением общей массы поджелудочной железы и числа пролиферирующих β -клеток в 3 раза. Одновременно снижалась резистентность к инсулину. По мнению авторов, лечение бетатрофином может не только значительно улучшить результаты терапии СД-2, но и привести к возможности отказа от применения инсулина, что может быть обусловлено увеличением у больных количества эндогенных инсулин-продуцирующих клеток.

Вскоре были опубликованы результаты исследований, проведенных Gusaqova с соавторами (2014), опровергавших данные, полученные Yi и соавторами [36]. Авторы поставили эксперименты на мышах линии *Angpt18* $-/-$, лишенных бетатрофина. При этом оказалось, что у таких мышей уровень глюкозы натощак и при нагрузке оставался в норме, тогда как содержание триглицеридов составляло 1/3 от нормы. Кроме того, мыши линии *Angpt18* $-/-$ сохраняли нормальный гликемический профиль при нагрузке глюкозой и тестах на толерантность к инсулину.

Если мышей дикого типа держали на диете с высоким содержанием жиров в течение 8 недель, то масса их тела увеличивалась на 40%, что было связано с нарушенной толерантностью к глюкозе и пониженной чувствительностью к инсулину. Но при этом не было обнаружено различий в индукции нарушенной толерантности к глюкозе или резистентности к инсулину между мышами дикого типа и нокаут-мышами. Наконец, увеличение площади β -клеток поджелудочной железы у мышей линии *Angpt18* $-/-$ и дикого типа при кормлении избытком жира было одинаковым. Полученные данные указывают на то, что бетатрофин не является фактором, усиливающим пролиферацию β -клеток, и он не требуется для компенсаторного

ответа при наличии резистентности к инсулину и нагрузке мышей жирами [36].

Между тем, Li с соавторами (2016) провели исследования на мышах линии *db/db* с экспериментальным СД-2, индуцированным ожирением (*DIO*), и на мышах линии *C57B6* с моделью СД-1, вызванным стрептозотоцином или 70% панкреатэктомией. У *DIO* и *db/db* мышей содержание бетатрофина в сыворотке и экспрессия мРНК этого белка в печени, белых и бурых адипоцитах увеличивались параллельно нарастанию веса и инсулина в плазме. При этом повышенная экспрессия мРНК бетатрофина во всех исследуемых тканях сохранялась при лечении ингибитором *SGLT2*, несмотря на уменьшение гипергликемии. У панкреатэктомированных мышей экспрессия бетатрофина в жировой ткани снижалась параллельно уменьшению веса животных и уровня инсулина в плазме. У мышей с СД, индуцированным стрептозотоцином, при лечении экспрессия бетатрофина снижалась в печени, белой и бурой жировой ткани. Если клетки печени культивировали со стрептозотоцином, то экспрессия бетатрофина снижалась, что свидетельствует о прямом действии этого белка на печень. Полученные данные указывают на то, что экспрессия бетатрофина усиливается в печени и жировой ткани у мышей с СД-2, но уменьшается в белой жировой ткани у мышей с гипoinsулинемией, т.е. при СД-1. Вероятно, бетатрофин может участвовать в развитии СД-1 и СД-2 [51].

Установлено, что содержание бетатрофина было значительно увеличено в крови у детей и подростков с ожирением и усилением резистентности к инсулину, по сравнению с детьми с избыточным весом или ожирением, но без резистентности к инсулину. У мужчин содержание бетатрофина оказалось выше, чем у женщин. В то же время у детей младше 8 лет содержание бетатрофина было выше, чем у детей старшего возраста [73].

Чем больше длительность течения СД-2, тем выше концентрация бетатрофина в крови. В то же время уровень бетатрофина отрицательно коррелировал с уровнем С-пептида и клиренсом креатинина [67]. Выявлены положительные корреляции между содержанием бетатрофина и наличием в плазме атерогенных липидов, включая содержание общего холестерина, LDL-холестерина и аполипопротеина. Можно предположить, что бетатрофин является маркером патологии липидного обмена, связанного с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [15, 41].

В исследованиях на иранских пациентах с СД-2 концентрация бетатрофина повышается. Установлено, что содержание бетатрофина положительно

коррелирует с возрастом, концентрацией глюкозы натощак, триглицеридами, общим холестерином и гликогемоглобином [35].

Chen и соавторы (2015) показали, что уровень бетатрофина в крови у больных СД-2 повышен и положительно коррелирует с индексом резистентности к инсулину [26].

Имеются отрицательные корреляционные связи между уровнем бетатрофина и индексом массы тела, и положительные – с 25-гидроксивитамином *D*. Метод многомерной линейной регрессии позволил установить, что 25-гидроксивитамин *D* и уровень глюкозы натощак являются независимыми переменными, связанными с концентрацией бетатрофина [69].

Согласно данным Abu-Fagha и соавторов (2015), содержание бетатрофина в крови у больных СД-2 значительно повышено. Одновременно у людей, не страдающих СД, отмечаются корреляционные связи между содержанием бетатрофина в крови и возрастом, индексом массы тела, гликогемоглобином и триглицеридами. Вместе с тем, подобные корреляции не выявлены у больных СД-2, но у них обнаружены отрицательные взаимосвязи между уровнем бетатрофина и ЛПНП [21].

Xie и соавторы (2016) указывают, что уровень бетатрофина у мужчин и женщин с СД-2 был выше, чем у здоровых людей. У здоровых женщин отмечалась положительная корреляция между содержанием бетатрофина и ирисина. Вместе с тем, у здоровых мужчин не обнаружено связи между концентрацией бетатрофина и ирисина. У женщин с СД-2 уровень бетатрофина в крови положительно коррелировал с весом, индексом массы тела, и отрицательно – с концентрацией глюкозы натощак и резистентностью к инсулину [75].

Wang и соавторы (2016) приводят данные о том, что у больных СД по сравнению с нормой содержание бетатрофина повышается в 2 раза. В то же время исследователи приходят к выводу, что бетатрофин не способен осуществлять контроль над функцией поджелудочной железы и оказывать влияние на β -клетки у больных СД-2. У больных СД-2 концентрация ирисина была снижена. Также у больных не удалось установить взаимосвязи между уровнем ирисина и функциональной активностью β -клеток поджелудочной железы [4]. Однако авторы не отрицают, что может существовать взаимосвязь между содержанием ирисина и активностью β -клеток у здоровых людей с нормальной толерантностью к глюкозе. Более того, установлено, что уровень ирисина положительно коррелирует с чувствительностью к инсулину. Не исключено, что положительное действие ирисина при СД-2 на гомеостаз глюкозы обусловлено

его воздействием на «бежевый» жир. На основании полученных данных сделан вывод о том, что ирисин и бетатрофин непосредственно не связаны с функцией β -клеток [71].

Вместе с тем, Stujeigas и соавторы (2016) указывают, что содержание бетатрофина возрастает у больных с ожирением, особенно при наличии метаболического синдрома. Независимо от массы тела концентрация бетатрофина положительно коррелировала с показателями метаболизма, уровнем лептина и ирисина. Диета, богатая белками и применяемая для снижения веса, через 8 недель приводила к уменьшению концентрации бетатрофина [29].

В то же время, по данным Tuhan и соавторов (2016), у детей с ожирением содержание ирисина в крови снижено. Аналогичная ситуация наблюдается у подростков с повышенной резистентностью к инсулину. Выявлены отрицательные корреляционные отношения между содержанием ирисина и индексом резистентности к инсулину. Авторы считают, что у детей и подростков с ожирением уровень ирисина может служить маркером резистентности к инсулину [68].

В отличие от больных СД-2, у людей с СД-1 в крови содержание ирисина и бетатрофина оказалось повышенным. У женщин с СД-1 обнаружена отрицательная корреляция между содержанием ирисина и дозой используемого в терапевтических целях инсулина. Кроме того, для всех участников исследования обнаружены положительные корреляции между уровнем бетатрофина и ирисина [40].

Известно, что под влиянием ирисина осуществляется переход белого жира в бежевый, что сопровождается усиленной экспрессией гена термогенина *UCP1* (uncoupling protein 1) и опосредованной стимулирующей *p38* митоген-активирующей протеинкиназы (*p38 MAPK*), а также внеклеточной регулируемой протеинкиназы (ePK – eukaryotic protein kinase). В то же время *p38 MAPK* играет существенную роль в координации взаимосвязи клеток при действии стресс-стимулов, в том числе при оксидативном стрессе. В свою очередь, продукты оксидативного стресса (reactive oxygen species – ROS) приводят к активации *p38*, благодаря чему ирисин способствует экспрессии бетатрофина [79]. Следовательно, экспрессия *PGC1- α* в мышцах стимулирует увеличение экспрессии *FNDC5*, благодаря чему образуется и секретируется ирисин, действующий на клетки белой жировой ткани через стимуляцию экспрессии *UCP1*, и опосредовано через активацию *p38 MAPK*, приводя к экспрессии бетатрофина. Отсюда вытекает, что комплекс реакций $ROS \rightarrow p38 MAPK \rightarrow PGC-1\alpha \rightarrow$ ирисин \rightarrow бетатрофин \rightarrow регенерация β -клеток (рис. 3) может быть

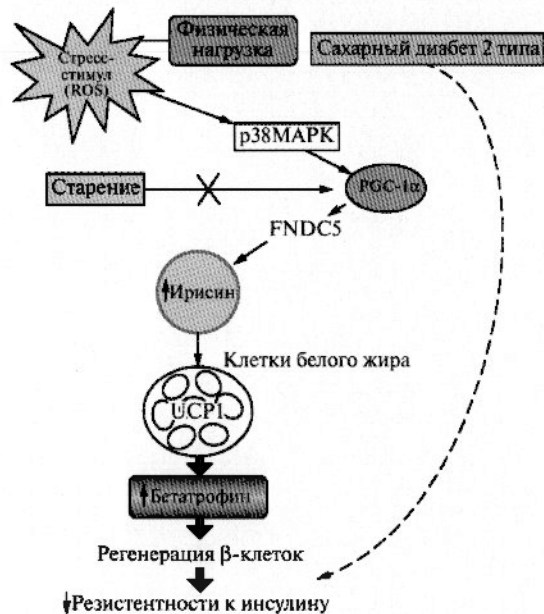


Рис. 3. Схема участия ирисина и бетатрофина в регуляции функций поджелудочной железы [64]. Условные обозначения. *p38 MAPK* – *p38* митоген-активируемая протеинкиназа; *PGC-1α* – *PPAR-γ* – пероксисома пролиферативный активатор рецептора гамма (*PPAR-γ*) коактиватор 1 α; *FNDC5* – fibronectin type III domain containing 5; *UCP1* – расщепляющий белок I [64].

вовлечен в механизм ликвидации резистентности к инсулину у больных СД [33, 64].

Физическая нагрузка вызывает *ROS*, благодаря чему активируется *p38MAPK*. *PGC-1α*, через усиление экспрессии *FNDC5* приводит к синтезу и выделению ирисина, действующего на клетки белого жира, в результате чего стимулируется экспрессия *UCP1*. Это приводит к экспрессии бетатрофина, усиливающего регенерацию β-клеток, и уменьшению резистентности к инсулину. Концентрация ирисина и бетатрофина снижается у пожилых людей и больных СД-2. Следовательно, физическая нагрузка является важным фактором для активации этого пути.

Следует обратить внимание на то, что у женщин с гестационным СД в крови повышено содержание бетатрофина. У беременных женщин без признаков СД концентрация бетатрофина была значительно выше, чем в послеродовом периоде. Интересно отметить, что уровень ирисина оказался независимым предиктором уровня послеродового бетатрофина [37].

Проведены исследования на женщинах с наличием СД и нормальным содержанием глюкозы

в крови на 28 и 54 неделях беременности. Оказалось, что у женщин с гестационным СД, независимо от сроков беременности, содержание бетатрофина повышается. Вместе с тем, концентрация бетатрофина в обеих исследуемых группах в артериальной пуповинной крови была выше, чем в крови матери. Следует обратить внимание на то, что экспрессия мРНК *C19orf80* и *Fndc5* в жировой ткани и плаценте не отличались между исследуемыми группами. Авторы считают, что увеличение концентрации бетатрофина в материнской и пуповинной крови носит компенсаторный характер и направлено на снижение резистентности к инсулину [72].

Известно, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является воспалительным заболеванием, сопровождаемым нарушением метаболизма и наличием резистентности к инсулину. Оказалось, что при СПКЯ концентрация бетатрофина в сыворотке значительно повышена и положительно коррелирует с индексом массы тела, резистентностью к инсулину (*HOMA-IR*), свободным тестостероном, высокочувствительным *hs-CRP* и атерогенными липопротеинами. Многомерный регрессионный анализ показал, что *HOMA-IR*, *hs-CRP* и концентрация тестостерона являются независимыми факторами, определяющими содержание бетатрофина в сыворотке. На основании полученных данных сделан вывод, что у женщин с повышенным содержанием бетатрофина большая вероятность развития СПКЯ [25].

Таким образом, бетатрофин способен воздействовать на пролиферационную активность β-клеток поджелудочной железы. Его концентрация, как правило, увеличивается при СД-2, а также у больных с ожирением и метаболическим синдромом. В то же время не следует игнорировать данные авторов, указывающих на то, что представление о важной роли бетатрофина в регуляции активности β-клеток может быть преувеличено.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ИРИСИНА И БЕТАТРОФИНА: ГИПОТЕЗЫ

Известно, что пептиды принимают участие в регуляции практически всех физиологических функций организма. Практическое применение регуляторных пептидов в клинических целях представляется достаточно перспективным [11, 13, 20]. Актуальной задачей представляется выяснение молекулярных механизмов действия этих физиологически активных веществ [14].

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии с использованием органотипического культивирования, являющегося быстрым скрининговым методом исследования биологической активности вещества, выявлена высокая тканеспецифичность пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* (панкреагена). Этот пептид в наномолярных концентрациях стимулировал клеточную пролиферацию только в ткани поджелудочной железы молодых и старых крыс и не влиял на пролиферацию в других тканях (миокарда, легких, предстательной железы) [7]. Было установлено, что под влиянием пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* у больных СД-2 снижался уровень глюкозы в крови, уменьшалась концентрация инсулина в плазме и снижался индекс инсулинрезистентности [10]. Пептид *Lys-Glu-Asp-Trp* стимулирует дифференцировку различных островковых клеток поджелудочной железы, тем самым восстанавливая синтез инсулина, глюкагона, соматостатина и панкреатического полипептида. Фармакотропными мишенями пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* являются гены и кодируемые ими факторы транскрипции и дифференцировки, участвующие в развитии разных типов клеток поджелудочной железы и регулирующие их ферментативную и гормональную активность, а также сигнальные молекулы – маркеры функциональной активности клеток поджелудочной железы [17]. Так, пептид увеличивает экспрессию металлопротеиназ *MMP2*, *MMP9*, серотонина, гликопротеина *CD79α*, антиапоптоического белка *Mcl1*, факторов пролиферации *PCNA* и *K167* и снижает экспрессию проапоптозного белка *p53* в «старых» культурах клеток поджелудочной железы. Тетрапептид стимулирует экспрессию факторов дифференциации *Nox3*, *CXCL12*, *WEGC1*, *Pdx1*, *Pifla*, *Pdx1*, *Pax6*, *Pax4*, *Foxa2*, *NKx2.2* клеток поджелудочной железы в «молодых» и «старых» культурах [17, 18]. На

основании данных физических методов исследования (УФ спектроскопия, круговой дихроизм) и методов молекулярного моделирования можно предположить, что пептид, проникая в ядро клеток, связывается с ДНК в большой бороздке. Данное специфическое ДНК-пептидное взаимодействие лежит в основе инициации синтеза белка [46].

Ранее было показано, что короткие пептиды *Lys-Glu*, *Glu-Asp-Arg*, *Ala-Glu-Asp-Gly* могут эпигенетически регулировать экспрессию гена ирисина [47].

Эти данные заставили предположить, что герпротекторное действие пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* в значительной степени может быть обусловлено эпигенетическим воздействием на содержание мышечного гормона ирисина, являющегося регулятором длины теломер, и бетатрофина, влияющего на пролиферационную активность β-клеток поджелудочной железы.

Ранее нами с помощью метода молекулярного моделирования для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* были найдены предполагаемые сайты связывания *GGCAG* и *CCACA*, и обратные им последовательности *GACGG* и *ACACC*. Предположительно, пептид связывается с данными последовательностями в промоторах генов ирисина и бетатрофина, и, таким образом, участвует в регуляции экспрессии этих генов.

Для проверки выдвигаемой гипотезы были использованы нуклеотидные последовательности промоторной зоны генов ирисина и бетатрофина человека и мыши, обнаруженные с использованием поисковой системы *Eukaryotic Promoter Database* [31]. Полученные данные представлены в таблицах 1–4. Для белков ирисина и бетатрофина человека существуют по два транскрипта и соответственно две промоторные области.

Таблица 1. Возможные сайты связывания для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* в промоторных участках гена *FNDC5* человека (*Homo sapiens*)

<i>FNDC5</i> (NM_001171940.1)	Регуляторный участок гена, range –499 to +100 bp (кДНК 5' → 3')
Транскрипт 1	<p>CCCATGCATCATGAGGACTGAGAAGGCTGTACCCCCACAGTCACAACCTCTCCA AATCCTCCAAGCCCCCTCCTTCAGCCGCTTCTCTCAAGCCCTCAGGCACT GCCATCTCCTCCCTCCCAATGCCCTACATCTATCTAGGTTTTACCCAAAGAGGC CAGCAGATGGCGCCAAGGTTCCCTTTCCCCAGCGCTGGACTGGAGGCCAAG ACCCACACAGGACCCCTCCCTCTTTCTCCCTGCAGGGACGGGGAGTAGATTC TGTTCTCTAACTGAACCTCTCCTTCTCTGCTGGTTCTGTGCTGGAGCCCT GAAGAGGCTCCAGTTGCTCCTGCGGGCCCTGGTTGTCTTCTGTCTGATG GATGGGGGGTGGGGGGTCCCTAGGGGCTAAGCTGCAGCTGGTGGGGCGG GGCCGGGTGGGGTGGGGCCAGGCAGCAGCTGCGGGGAGAAAGAGAGAGAAG ATAATAAGGGGAGAGAAAGAGAAAGAGAAAGAGAAAGAGAGAGAGAGAGG TGCTCTGGCTCCGGGGCTCTTCTCCCAACGGGTCGAGGTCCAGCTGAGG CTCTCCAGGACAAGGTATGGCGGGG</p>

Таблица 1. Окончание

<i>FNDC5</i> (NM_001171940.1)	Регуляторный участок гена, range -499 to 100 bp (кДНК 5' → 3')
Транскрипт 2	<p> ACCCCACTGGAAACACGGAGCCCTAGTGTCCACTTAGCACTCTCTGCTCACCC CAGCCTTACTGTGATCTCTCCCCTCTGCTCCCGTCTGCCCCAGCCGCAAGGCC TCGGGTCTACCGTGGAAATGAGGGGATCCCTAGGCCCAGGGAAGGGAGGCGC GCTTAGGGGTGGGGGCACAAACGGGCATCTCGGTGGCACTTGTCTCTCTC TACCCTGGGAAAGGGCAGAAAGCGGCAGCCAAGTCAGGGCTGTGCACGGGAG AGAGAGTGACCGCGGCGGGGGCGCGGAGAACCCCGCTGGGCTCCCGCTCG GTGAGAGGGCGGGAGCCGTGGTCCGCGAAGCCCTTCTCCCGGCAGAG GACCTAATAGGCAGCGGGGGCGGGAGTGGGGGGCGCCCTCCGGTCTCACCC CGCCCCCGCACCTCTCCCGCAGCGGGGGCGCCCCGCCCCCGGGCGCCC GACGTGGACGCGGCCCGCCACCGCCGCGCGGGAGTCGCTGTCCGC GGAGCCGACATGCAGGCGCTCGGGGGCGCGCAGGGCGGCCGAGCGGC CGGGCCGGCCGGGGCGGGGGCCGGAGCGCGAGCGCGAGC </p>

Таблица 2. Возможные сайты связывания для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* в промоторном участке гена *Fndc5* мыши (*Mus musculus*)

Ген	Регуляторный участок гена, range -120 to 100 bp (кДНК 5' → 3')
<i>Fndc5</i> (NM_027402.3)	<p> TCCCCAAGCCCCTGGCTTCCCGGGAGCCACAGAGTGAAGAGCGGGGACAGG AGTGGGGGCGCCCTCGTCTCACCCCGCCCCCGCCCTCTCCCGCAGCGGG GGCGCCCCGCCCCCAGGCGCCCGACGTGGACGCGGCCGCTGCCGCGCGCG CGCCACCACCGCCGCGCCACCACCGCCGCGCGCGGGAGTCGCTGTCC GCGGAGCCGATA </p>

Примечание к таблицам 1 и 2: нижним подчеркиванием выделены сайты связывания для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp*.

Таблица 3. Возможные сайты связывания для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* в промоторном участке гена *C19orf80* человека (*Homo sapiens*)

<i>C19orf80</i> (NM_018687)	Регуляторный участок гена, range -499 to 100 bp (кДНК 5' → 3')
Транскрипт 1	<p> AGCCCGGTCTGGGGGTGCAGCCAAGCACCCCTGCCCCAGCCCTGGTCCCAGTA GACTGAGAGGGTCCACTGGGCAGGCTGGAAATCCACATGCCAAGACGGGGGCAG AGAATGGAGACACAGGGTGAATGAATATTCATFAGTAGGTTCAGGAAACAGGATA GGAGGATTTGAGGCTTAGGGTCATTAACAATGGTGCATTCATGGGAATGATAA GGTAACAGAGGGCAGGGGACAGTGCATCAGGAAAGGCAGTCAGGGTGGCTAAAGT GGAATGGAGCAGAGAGGCAATGGGAATCTTTGGGGAGGACATGTAGGACACA GAGAGGCATTAATAGGGGAATAATGAGCTACACGGGGGCCCTGGAGCCACAGT AGAGGATAACAAGCCTCCCAGGATTGACAGGAAGGAAGGCAGGTGACTCGGGAG TGCTTCTGGGGACAGTGCATTTGGCAGGCAGGAGTCCAGGGCACATACATCGG GTGTGAGCACGGAATAGCTGGGCGGCGGCTGGTCCACAGACACTGGGAGACAG AAGGGCCCGTCTCAGGCGCCCGTGTGCAGCAGTGGGATCCACTGGGGAG AGGCTGGAGGT </p>
Транскрипт 2	<p> TGGGCATATGCAGGTCTTGGAGATCAGGCTGTGTGACCTTGGGAGAGTCTCTG CCACCTGCACCTGCCCCCTTGGATACTAACCCAGGCCAATAAAAGCCCCACGTGG CAAGTATGTGGGAGGGGAACAAGAGCAGATATTGTAATGGCAGGTCAAACAGCT CAGGGCAAACCATCAATGCTTATAAAATCTTTACTGTATTACCATCATCATTCGGA TGCCTATTATAGATGGAGAAACAGGCTCAGCATGGTGAAGTCTCAGGAACTCCCA GCAGGGTCTGGGGCCCGTCTCTCCCAATGCCCCCCACCCACACTGGCCCTGA GCCCCAGGAAGCGTGATCCCGGCGTGGCCTAGCCGGACATTCGCCTGATGCAA STATCGCACCCTGCCAGGCCCTTGTGCAATGCGGGCACCAGGTCCGGCCAGT TAACGATTGACTGGGGATCAGTGGGGGTATGAGGCATAAAAGGCTTCAGTGACA GTGCTGTGGCTATACCTTAGACCCTCAGTCATGCCAGTGCCTGCTCTGTGCCTG CTCTGGGCCCTGGCAATGGTGACCCGGCCTGCCTCAGCGGCCCCCATGGGG GCCCAG </p>

Таблица 4. Возможные сайты связывания для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* в промоторном участке гена Gm6484 мыши (*Mus musculus*)

Ген	Регуляторный участок гена, range –120 to 100 bp (кДНК 5' → 3')
Gm6484 (NM_001080940)	GGTTAACCATTGACCAGGGGGTCAATGGCAGCCTATGGAAATAAAAAGGCAGCCG CAGCGGCCCGGGAAACCAACCCACGAAACTGTCAGCCATGGCTGTGCTTGCTCT CTGCCTCCTGTGGACCTTAGCATCAGCAGTGGCAGCCCGCTCCAGTGGCCCCTCT GGGTGGTCCAGAGCCAGCTCAATATGAAGAGCTGACCCTGCTCTTCACGGGG CCCTG

Примечание к таблицам 3 и 4: нижним подчеркиванием выделены сайты связывания для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp*.

Ген ирисина расположен в 1 хромосоме у человека и 4 хромосоме у мыши и имеет соответственно символ *FNDC5* для человека (*Homo sapiens*) и *Fndc5* для мыши (*Mus musculus*).

Как видно из представленных данных, в промоторном участке гена *FNDC5 H. sapiens* обнаружено 7 сайтов связывания для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp*. В промоторе гена *Fndc5 M. musculus* для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* найден 1 сайт связывания.

Ген бетатрофина расположен в 19 хромосоме у человека и 9 хромосоме у мыши и имеет соответственно символ *C19orf80* для человека (*Homo sapiens*) и *Gm6484* для мыши (*Mus musculus*).

В промоторном участке гена *C19orf80 H. sapiens* обнаружено 11 сайтов связывания для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp*. В промоторе гена *Gm6484 M. musculus* для пептида *Lys-Glu-Asp-Trp* найдено 4 сайта связывания.

Таким образом, в промоторных областях генов ирисина и бетатрофина найдены предполагаемые сайты связывания для исследуемого пептида. Полученные данные лишней раз убеждают нас в том, что существуют эпигенетические механизмы регуляции «белков молодости», осуществляемые герпротекторным пептидом *Lys-Glu-Asp-Trp*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что мышечный гормон ирисин, образующийся при физической нагрузке и являющийся регулятором длины теломер и метаболизма, может служить одним из перспективных веществ для лечения ожирения, метаболического синдрома и СД-2.

Участие бетатрофина в пролиферации β -клеток поджелудочной железы позволило предположить, что этот белок может в значительной степени заменить инсулин при лечении СД-2. Вместе с тем, следует отметить, что первые отзывы в отношении применения бетатрофина для лечения

СД в последнее время были оспорены исследователями, показавшими, что на диких животных и мышках линии *Angpt18* – / – не удалось под воздействием бетатрофина выявить увеличение площади β -клеток поджелудочной железы. Для окончательных выводов по данной проблеме требуется проведение дополнительных исследований.

Между тем, большинство авторов приходят к выводу, что в дальнейшем совместное применение ирисина и бетатрофина может быть перспективным в терапии ожирения, метаболического синдрома и СД.

Значительный интерес представляет поиск препаратов, способных эпигенетически воздействовать на содержание ирисина и бетатрофина в крови. На роль такого регулятора претендует герпротекторный пептид *Lys-Glu-Asp-Trp*, к которому в промоторах генов ирисина (*Fndc5*) и бетатрофина (*C19orf80*) человека и мыши имеются сайты связывания.

Можно надеяться, что в ближайшем будущем все спорные вопросы, связанные с механизмом действия ирисина и бетатрофина на метаболические процессы, будут решены, и клиническая медицина получит новые эффективные препараты для лечения ожирения, метаболического синдрома и СД, не только значительно ухудшающих качество жизни, но и нередко являющихся основной причиной летальных исходов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко С.Ф., Седов В.М., Фишман М.Б. Возможности метаболической хирургии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016. № 1. С. 78–82.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнистая В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). М.: Медицина. 2005. 512 с.
3. Болеева Г.С., Мочалов С.В., Тарасова О.С. Функциональные изменения артериальных сосудов при экспериментальном сахарном диабете 1 типа // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 2. С. 20–36.

4. Герасимов И.Г. Проблема понятия функциональное состояние в современной физиологии // Успехи физиол. наук. 2011. Т. 42. № 2. С. 90–96.
5. Давыдов С.О., Кузник Б.И., Степанов А.В. и др. Влияние кинезитерапии на содержание «гормона молодости» ирисина у здоровых и больных ишемической болезнью сердца // Вестник восстановительной медицины. 2015. № 5. С. 91–98.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. ГЭОТАР-Медиа, 2008, 172 с.
7. Закуцкий А.Н., Чалисова Н.И., Рыжак Г.А. и др. Тканеспецифическое влияние синтетических биорегуляторных пептидов в органотипической культуре тканей молодых и старых крыс // Успехи геронтологии. 2006. Вып. 19. С. 93–96.
8. Копаладзе Р.А. Эксперименты на животных и важнейшие достижения в истории биомедицины // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 3. С. 23–44.
9. Копаладзе Р.А. Сахарный диабет, от истоков проблемы до Нобелевской премии. Биоэтика // Успехи физиол. наук. 2017. № 1. С. 53–65.
10. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. и др. Перспективы применения панкреатина для коррекции метаболических нарушений у людей пожилого возраста // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151. № 4. С. 436–438.
11. Королева С.В., Мясодедов Н.Ф. Динамическая иерархия регуляторных пептидов. Структура индукционных связей регуляторов как мишень для терапевтических воздействий // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 43. № 3. С. 38–47.
12. Коротко Г.Ф. Регуляция экзосекреции поджелудочной железы // Успехи физиол. наук. 2009. Т. 40. № 1. С. 27–43.
13. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. Пептидергические механизмы регуляции эмоционально-мотивационного поведения // Успехи физиол. наук. 2010. Т. 41. № 2. С. 3–26.
14. Наточин Ю.В. Физиология, биомедицина, медицина // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 2. С. 8–31.
15. Телкова И.Л. Молекулярно-клеточные эффекты инсулина и возможные механизмы развития инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 2. С. 55–65.
16. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В. и др. Агонисты GPR119 рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2 и метаболического синдрома // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 4. С. 28–37.
17. Хавинсон В.Х., Дурнова А.О., Полякова В.О. и др. Влияние панкреатина на дифференцировку клеток поджелудочной железы при их старении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154. № 10. С. 498–501.
18. Хавинсон В.Х., Севостьянова Н.Н., Дурнова А.О. и др. Тетрапептид стимулирует функциональную активность клеток поджелудочной железы при старении // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 4. С. 680–684.
19. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Ожирение как реакция на стрессорное воздействие и энергетический баланс // Успехи физиол. наук. 2010. Т. 41. № 3. С. 64–71.
20. Чеснокова Е.А., Сарычева Н.Ю., Дубынин В.А., Каменский А.А. Опиоидные пептиды, получаемые с пищей, и их влияние на нервную систему // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 1. С. 22–46.
21. Abu-Farha M., Abubaker J., Al-Khairi I. et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance // Sci Rep. 2015 Jun 16;5:10949. doi: 10.1038/srep10949.
22. Ammerpohl O., Pratschke J., Schafmayer C. et al. Distinct DNA methylation patterns in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma // Int. J. Cancer. 2011. V. 130. P. 1319–1328.
23. Assyov Y., Gateva A., Tsakova A., Kamenov Z. Irisin in the Glucose Continuum // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016. V. 124. № 1, P. 22–7.
24. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P. et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // Nature. 2012. V. 7382. P. 463–8.
25. Calan M., Yilmaz O., Kume T. et al. Elevated circulating levels of betatrophin are associated with polycystic ovary syndrome // Endocrine. 2016 Feb 1. [Epub ahead of print].
26. Chen X., Lu P., He W. et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. V. 100. № 1. P. E96–100.
27. Chen N., Li Q., Liu J., Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. Diabetes // Metab. Res. Rev. 2016. V. 32. № 1. P. 51–9.
28. Crujeiras A.B., Pardo M., Arturo R.R. et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women // Am. J. Hum. Biol. 2014. V. 26. № 2. P. 198–207.
29. Crujeiras A.B., Zulet M.A., Abete I. et al. Interplay of atherogenic factors, protein intake and betatrophin levels in obese-metabolic syndrome patients treated with hypocaloric diets. Int. J. Obes. (Lond). 2016. V. 40. № 3. P. 403–10.

30. Dong X.Y., Pang X.W., Yu S.T. et al. Identification of genes differentially expressed in human hepatocellular carcinoma by a modified suppression subtractive hybridization method // *Int. J. Cancer*. 2004. V. 112. P. 239–248.
31. Dreos R., Ambrosini G., Cavin P. et al. EPD and EPDnew, high-quality promoter resources in the next generation sequencing era // *Nucleic acids research*. 2013. V. 41. P. 157–164.
32. Duan H., Ma B., Ma X. et al. Anti-diabetic activity of recombinant irisin in STZ-induced insulin-deficient diabetic mice // *Int. J. Biol. Macromol.* 2016. V. 84. P. 457–63.
33. Gamas L., Matafome P., Seica R. Irisin and Myonectin Regulation in the Insulin Resistant Muscle: Implications to Adipose Tissue: Muscle Crosstalk // *J. Diabetes Res*. 2015. V. 2015. P. 3591–59.
34. Gao S., Li F., Li H., Huang Y. et al. Effects and Molecular Mechanism of GST-Irisin on Lipolysis and Autocrine Function in 3T3-L1 Adipocytes // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 1: e0147480. doi: 10.1371/journal.pone.0147480. cCollection 2016
35. Ghasemi H., Tavilani H., Khodadadi I. et al. Circulating Betatrophin Levels Are Associated with the Lipid Profile in Type 2 Diabetes // *Chonnam Med. J.* 2015. V. 51. № 3. P. 115–9.
36. Gusarova V., Alexa C.A., Na E. et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion // *Cell*. 2014. V. 159. № 3. P. 691–6.
37. Ebert T., Kralisch S., Wurst U. et al. Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls // *Eur. J. Endocrinol.* 2015. V. 173. № 1. P. 1–7.
38. Erickson H.P. Irisin and *FNDC5* in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? // *Adipocyte*. 2013. V. 2. № 4. P. 289–93.
39. Erkal N., Ellidağ H.Y., İsenlik B.S. et al. Irisin as an early marker for predicting gestational diabetes mellitus: a prospective study // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016. V. 29. № 22. P. 3590–5.
40. Espes D., Lau J., Carlsson P.O. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes // *Diabet Med.* 2015. V. 32. № 9. P. 1172–6.
41. Fenzl A., Itariu B.K., Kosi L. et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals // *Diabetologia*. 2014. V. 57. № 6. P. 1204–8.
42. Fu Z., Yao F., Abou-Samra A.B., Zhang R. Lipasin, (thermoregulated in brown fat, is a novel) but atypical member of the angiotensin-like protein family // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 430. P. 1126–1131.
43. He W.Y., Bai Q., A L.T. et al. Irisin levels are associated with urotensin II levels in diabetic patients // *J. Diabetes Investig.* 2015. V. 6. № 5. P. 571–6.
44. Hu W., Wang R., Li J. et al. Association of irisin concentrations with the presence of diabetic nephropathy and retinopathy // *Ann. Clin. Biochem.* 2016. V. 53 (Pt 1). P. 67–74.
45. Huh J.Y., Siopi A., Mougios V. et al. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. V. 100. № 3. P. E453–7.
46. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A. et al. Tetrapeptide *KEDW* Interacts with DNA and Regulates Gene Expression // *Am. Journal. Biomed. Sci.* 2015. V. 7. № 3. P. 156–169.
47. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S. Short Peptides and Telomere Length Regulator Hormone Irisin // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 160. № 3. P. 347–9.
48. Kurdiova T., Balaz M., Vician M. et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on *Fndc5* gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies // *J. Physiol.* 2014. V. 592 (Pt. 5). P. 1091–1107.
49. Lam D.W., LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012. V. 19. P. 93–96.
50. Lee S.R., Ko T.H., Kim H. et al. Influence of starvation on heart contractility and corticosterone level in rats // *Pflugers Arch.* 2015. V. 467. № 11. P. 2351–60.
51. Li E., Nakata M., Shinogaki A. et al. Betatrophin expression is promoted in obese hyperinsulinemic type 2 but not type 1 diabetic mice // *Endocr. J.* 2016. Apr 19. [Epub ahead of print].
52. Lickert H. Betatrophin fuels β cell proliferation: first step toward regenerative therapy? // *Cell Metabolism*. 2013. V. 18. № 1. P. 5–6.
53. Liu J.J., Wong M., Toy W.C. et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications*. 2013. V. 27. № 4. P. 365–9.
54. Liu J.J., Liu S., Wong M.D. et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2014. V. 28. № 2. P. 208–13.
55. Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy // *Cell*. 2013. V. 153. № 4. P. 828–839.
56. Iu J., Xiang G., Liu M. et al. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice // *Atherosclerosis*. 2015. V. 243. № 2. P. 438–448.
57. Novelle M.G., Contreras C., Romero-Picó A. et al. Irisin, Two Years Later // *Int. J. Endocrinol.* 2013. V. 2013. P. 746281.

58. Pardo M., Crujeiras A.B., Amil M. et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index // *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:857270. doi: 10.1155/2014/857270. Epub 2014 Apr 22.
59. Park K.H., Zaichenko L., Peter P. et al. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans // *Metabolism.* 2014. V. 63. № 2. P. 233–41.
60. Piya M.K., Harte A.L., Sivakumar K. et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 306. № 5. P. 512–8.
61. Rana K.S., Arif M., Hill E.J., Brown J.E. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults // *Age (Dordr).* 2014. V. 36. № 2. P. 995–1001.
62. Ren G., Kim J.Y., Smas C.M. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 303. P. E334–E351.
63. Saito S., Ojima H., Ichikawa H. et al. Molecular background of α -fetoprotein in liver cancer cells as revealed by global RNA expression analysis // *Cancer Sci.* 2008. V. 99. P. 2402–2409.
64. Sanchis-Gomar F., Perez-Quills C. The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis: exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte.* 2014. V. 3. № 1. P. 67–68.
65. Spiegelman B.M., Wrann C. Response to Comment on Wu and Spiegelman. Irisin ERKs the fat // *Diabetes.* 2014. V. 63. P. 381–383.
66. Tanisawa K., Taniguchi H., Sun X. et al. Common single nucleotide polymorphisms in the *FNDC5* gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels // *Metabolism.* 2014. V. 63. № 4. P. 574–83.
67. Tokumoto S., Hamamoto Y., Fujimoto K. et al. Correlation of circulating betatrophin concentrations with insulin secretion capacity, evaluated by glucagon stimulation tests // *Diabet Med.* 2015. V. 32. № 5. P. 653–6.
68. Tuhan H., Abaci A., Anik A. et al. Circulating betatrophin concentration is negatively correlated with insulin resistance in obese children and adolescents // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016. V. 114. P. 37–42.
69. Turkan H., Yalcin H., Toprak B. et al. Correlation between Bethatrophin and 25(OH)D Concentrations in a Group of Subjects With Normal and Impaired Glucose Metabolism // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2016 Feb 24. doi: 10.1055/s-0042–101791.
70. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function // *Nature.* 2011. V. 477. P. 90–94.
71. Wang L., Song J., Wang C. et al. Circulating Levels of Betatrophin and Irisin Are Not Associated with Pancreatic β -Cell Function in Previously Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients // *J. Diabetes Res.* 2016;2016:2616539. doi: 10.1155/2016/2616539. Epub 2015 Nov 16
72. Wawrusiewicz-Kurylonek N., Telejko B., Kuzmicki M. et al. Increased Maternal and Cord Blood Betatrophin in Gestational Diabetes // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 6.: e0131171. doi: 10.1371/journal.pone.0131171. eCollection 2015
73. Wu S., Gao H., Ma Y. et al. Characterisation of betatrophin concentrations in childhood and adolescent obesity and insulin resistance // *Pediatr Diabetes.* 2016. V. 17. № 1. P. 53–60. doi: 10.1111/pedi.12233. Epub 2014 Nov 21
74. Wu J., Spiegelman B.M. Irisin ERKs the fat // *Diabetes.* 2014. V. 63. № 2. P. 381–3. doi: 10.2337/db13–1586
75. Xie X., Gao T., Yang M. et al. Associations of betatrophin levels with irisin in Chinese women with normal glucose tolerance // *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Mar 25;7:26. doi: 10.1186/s13098-015-0019-2. eCollection 2015
76. Yi P., Park J.S., Melton D.A. Betatrophin: A hormone that controls pancreatic β -cell proliferation // *Cell.* 2013. V. 153. P. 747–758. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.008
77. Yu P., Ma D., Xu M. Nested genes in the human genome // *Genomics.* 2005. V. 86. P. 414–422. doi: 10.1016/j.ygeno.2005.06.008
78. Zhang R., Abou-Samra A.B. Emerging roles of Lipasin as a critical lipid regulator // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 432. P. 401–405.
79. Zhang Y., Li R., Meng Y. et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling // *Diabetes.* 2014. V. 63. № 2. P. 514–25.
80. Zhao L., Li J., Li Z.L. et al. Circulating irisin is lower in gestational diabetes mellitus // *Endocr. J.* 2015 Jul 29. [Epub ahead of print]. PMID: 26228794

Irisin, Betatrophin, Diabetes, Obesity and Metabolic Syndrome. Epygenetic Regulatory Mechanisms

V.Kh. Khavinson^{1,2}, B.I. Kuznik^{4,5}, G.A. Ryzhak², N.S. Linkova^{2,3*}, T.S. Sall², N.I. Chalisova^{1,2}

¹*I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 199034, St. Petersburg, Russia*

²*Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russia*

³*Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 195251, St. Petersburg, Russia*

⁴*Chita State Medical Academy, 672000, Chita, Russia*

⁵*Innovation clinic Academy of health, 672038, Chita, Russia*

*E-mail: miayy@yandex.ru

Received November, 16, 2016

The review provides information about the structure, properties and functions of irisin and betatrophin, which are geroprotective proteins. The article represents data on the role of these proteins in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus, obesity and metabolic syndrome. Produced during physical exercise, muscle protein irisin is a regulator of telomere length, and it acts on the white fat cells by stimulating the *UCP1* expression, and indirectly acts through the activation of the *p38MAPK* signaling pathway. This results in the expression of betatrophin, which enhances β -cells regeneration, and reduces insulin resistance. Irisin and betatrophin may be considered as the potential targets of geroprotective drug action, as shown in the example of pancragen peptide (*Lys-Glu-Asp-Trp*). *Lys-Glu-Asp-Trp* peptide lowers the blood glucose level, plasma insulin concentrations, insulin resistance index, and stimulates the differentiation of pancreatic islet cells, i.e. the peptide has effects similar to those caused by irisin and betatrophin. We assume that *Lys-Glu-Asp-Trp* peptide may influence on irisin and betatrophin gene expression that leads to its possible protective effect on age-related pathology associated with impaired synthesis of these proteins. Potential binding sites for *Lys-Glu-Asp-Trp* peptide were detected in promoters of irisin and betatrophin genes.

Key words: irisin, betatrophin, diabetes mellitus, *Lys-Glu-Asp-Trp* peptide.