

## ВИСФАТИН И ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Шпаков А. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Институт эволюционной физиологии и биохимии  
им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург,  
Россия

**Контактная информация:**

Шпаков Александр Олегович,  
ИЭФБ РАН,  
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, Россия,  
194223.  
E-mail: alex\_shpakov@list.ru

Статья поступила в редакцию 28.01.2019  
и принята к печати 31.03.2019.

### Резюме

Висфатин, называемый также колониестимулирующим фактором прекурсоров В-клеток, вырабатывается преимущественно висцеральным жиром, и в клетках-мишенях активирует 3-фосфоинозитидный путь, каскад митогенактивируемых протеинкиназ и ряд других эффекторных систем. В последние годы появились данные о том, что висфатин регулирует функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, контролируя синтез и секрецию гонадолиберина гипоталамическими нейронами и гонадотропинов гонадотрофами гипофиза, а также влияет на процессы стероидогенеза и фолликулогенеза, воздействуя на репродуктивные ткани. Одним из механизмов его стероидогенного действия является потенцирование стимулирующего влияния инсулиноподобного фактора роста-1 на синтез половых стероидных гормонов. Поскольку продукция висфатина и активность его сигнальной системы в значительной степени меняются в условиях сахарного диабета и метаболического синдрома, то это самым непосредственным образом влияет на регуляцию им репродуктивных функций. Висфатин играет важную роль в сохранении функциональной активности яичников и в поддержании нормального качества ооцитов при старении. Обзор посвящен проблеме структурно-функциональной организации висфатина и его сигнальной системы, роли висфатина в регуляции женской и мужской репродуктивных систем, механизмам его действия на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось.

**Ключевые слова:** висфатин, яичники, фолликулогенез, стероидогенез, митогенактивируемая протеинкиназа, Akt-киназа, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, репродуктивные функции, гонадотропин, гонадолиберин.

Для цитирования: Шпаков А. О. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. Трансляционная медицина. 2019;6(2):25–36.

## VISFATIN AND ITS ROLE IN THE REGULATION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

Shpakov A. O.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Shpakov Alexander O.,  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,  
Torez ave. 44, Saint Petersburg, Russia,  
194223.  
E-mail: alex\_shpakov@list.ru

Received 28 January 2019; accepted  
31 March 2019.

### Abstract

Visfatin, also called the pre-B cell colony enhancing factor, is produced mainly by the visceral fat and in the target cells activates the 3-phosphoinositide pathway, the cascade of mitogen-activated protein kinases and a number of the other effector systems. In the recent years, evidence has been obtained that visfatin regulates the functional activity of the hypothalamic-pituitary-gonad axis. Visfatin controls the synthesis and secretion of both gonadoliberein by the hypothalamic neurons and gonadotropins by the pituitary gonadotrophs, and also affects the steroidogenesis and folliculogenesis, acting on the reproductive tissues. One of the mechanisms of the steroidogenic action of visfatin is the potentiation of the stimulating effect of insulin-like growth factor-1 on the synthesis of sex steroid hormones. Since the production of visfatin and the activity of its signaling system vary significantly in the conditions of diabetes mellitus and metabolic syndrome, this directly affects its regulation of the reproductive functions in these metabolic disorders. Visfatin plays an important role in maintaining the functional activity of the ovaries and the normal quality of oocytes during aging. The review is devoted to the problem of the structural and functional organization of visfatin and its signaling system, the role of visfatin in the regulation of the female and male reproductive systems, and the mechanisms of visfatin action on the hypothalamic-pituitary-gonad axis.

**Key words:** visfatin, ovaries, folliculogenesis, steroidogenesis, mitogen-activated protein kinase, Akt-kinase, hypothalamic-pituitary-gonad axis, reproductive function, gonadotropin, gonadoliberein.

*For citation: Shpakov AO. Visfatin and Its Role in the Regulation of the Reproductive System. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(2):25–36. (In Russ.)*

**Список сокращений:** АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа; ГГГ-ось — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МАПК — митогенактивируемая протеинкиназа; ФИ-3-К — фосфатидилинозитол-3-киназа; ФНО-α — фактор-α некроза опухолей; HIF-1α — индуцируемый гипоксией фактор-1α (hypoxia-inducible factor 1α).

### Введение

Основными регуляторами гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси, определяющими репро-

дуктивные функции человека, являются гонадотропины — лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны, продуцируемые гонадотрофами гипофиза, и секретируемый гипоталамически нейронами декапептид гонадолиберин, функционирующий как рилизинг-фактор гонадотропинов. Однако в последние годы в число таких регуляторов были внесены и ряд других сигнальных молекул, среди которых гипоталамические факторы — кинспептин, гонадотропин-ингибирующий гормон, нейропептид Y, меланокортиновые пептиды и факторы, синтезируемые на периферии — фоллистатин, активины, ингибины. Особую группу составляют адипокины, которые разнонаправленно действуют

на продукцию гонадолиберина и гонадотропинов и связывают энергетический обмен и функциональную активность репродуктивной системы. При этом регуляция репродуктивных функций лептином и адипонектином изучена обстоятельно [1, 2], в то время как подобные исследования в отношении других адипокинов, в том числе висфатина, проводятся сравнительно недавно, а в Российской Федерации и вовсе отсутствуют. Проблеме структурно-функциональной организации висфатина и его сигнальной системы, роли висфатина в контроле функциональной активности женской и мужской репродуктивных систем, а также возможным механизмам и мишеням регуляторного действия висфатина на ГТГ-ось посвящен настоящий обзор.

### **Висфатин — синтез, механизмы действия, распределение в организме**

Адипокин висфатин, который также называют колониестимулирующим фактором прекурсоров В-клеток (PBEF — Pre-B Cell Colony Enhancing Factor), представляет собой многофункциональный белок, который функционирует как гормоноподобная молекула, активирующая внутриклеточные сигнальные каскады, и как фермент никотинамидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT — Nicotinamide Phosphoribosyltransferase), катализирующий синтез никотинамид-аденинмононуклеотида из никотинамида и 5-фосфорибозил-1-пирофосфата [3-5]. Висфатин продуцируется в основном висцеральным жиром [5], но значительный уровень его экспрессии также обнаружен в мышечной ткани, костном мозге, печени, лимфоцитах, мембранах эмбриональных тканей [3].

У человека выявлены три мРНК-транскрипта для висфатина, имеющих размер 2,0, 2,4 и 4,0 kb, причем доминирующим является транскрипт с массой 2,4 kb, который включает 11 экзонов и 10 интронов [6]. Особенностью регуляторного участка гена, кодирующего висфатин, является отсутствие ТАТА- и СААТ-боксов в проксимальных его сегментах и большое их число в дистальных сегментах этого участка. В дистальных сегментах идентифицированы сайты взаимодействия с большим числом транскрипционных факторов — Sp1, NF-1, AP-1, AP-2, CREB, а также с лиганд-активированным глюкокортикоидным рецептором. Распределение ТАТА- и СААТ-боксов и паттерн транскрипционных факторов имеет сходство с таковыми в регуляторных участках гена, кодирующего гонадолиберин в гонадотрофах. Одним из мощных стимуляторов генной экспрессии гена, кодирующего висфатин, является индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$  — Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$ ).

В основе молекулярных механизмов стимулирующего эффекта HIF-1 $\alpha$  на генную экспрессию висфатина лежит его специфичное взаимодействие с двумя HIF-1 $\alpha$ -респонсивными регуляторными элементами (HRE), расположенными в промоторном участке гена висфатина [7].

Продукцию висфатина, наряду с HIF-1 $\alpha$ , усиливают и другие факторы, активность которых повышается в условиях гипоксии, окислительного стресса и усиления воспалительных реакций, в том числе фактор- $\alpha$  некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  и -6 (рис. 1). При этом дексаметазон, синтетический агонист глюкокортикоидных рецепторов, который обладает выраженным противовоспалительным действием, ингибирует стимулирующие эффекты интерлейкина-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  на экспрессию гена висфатина и тем самым подавляет висфатиновые сигнальные каскады [8].

Регуляция генной экспрессии висфатина в значительной степени зависит от типа продуцирующих его клеток и степени их дифференцировки. Так, в культуре 3T3-L1-адипоцитов отмечено усиление экспрессии гена висфатина при действии дексаметазона и гормона роста, в то время как интерлейкин-6 в этих клетках, напротив, снижает экспрессию гена висфатина [9, 10]. В культуре преадипоцитов выявлено ингибирующее влияние на экспрессию гена висфатина таких факторов, как инсулин, трийодтиронин, прогестерон, тестостерон, некоторые жирные кислоты (пальмитиновая, олеиновая). В культуре дифференцированных адипоцитов ингибирующий эффект инсулина существенно усиливался, в то время как ингибирующие эффекты стероидных гормонов и жирных кислот, напротив, исчезали. При этом выявлялся сильно выраженный ингибирующий эффект ФНО- $\alpha$  и агонистов ядерного рецептора PPAR- $\gamma$  [11]. В противоположность данным, полученным на клеточных культурах адипоцитов, в условиях *in vivo* фактор ФНО- $\alpha$  существенно повышал экспрессию гена висфатина как в жировой ткани, так и в клетках крови — моноцитах [12, 13]. Наиболее хорошо изучено влияние трийодтиронина на экспрессию гена висфатина. Показано, что до обработки тиреоидными гормонами пациентов с болезнью Грейвса уровень висфатина у них в крови составлял 20,7 нг/мл, в то время как после такой обработки он снижался до 12,0 нг/мл [14]. Изучение механизмов регуляции экспрессии гена, кодирующего висфатин, демонстрирует их взаимосвязь с активностью факторов, регулирующих энергетический обмен, воспаление, выживаемость клеток, что может свидетельствовать в пользу вовлечения висфатина в контроль метаболических и воспалительных процессов.

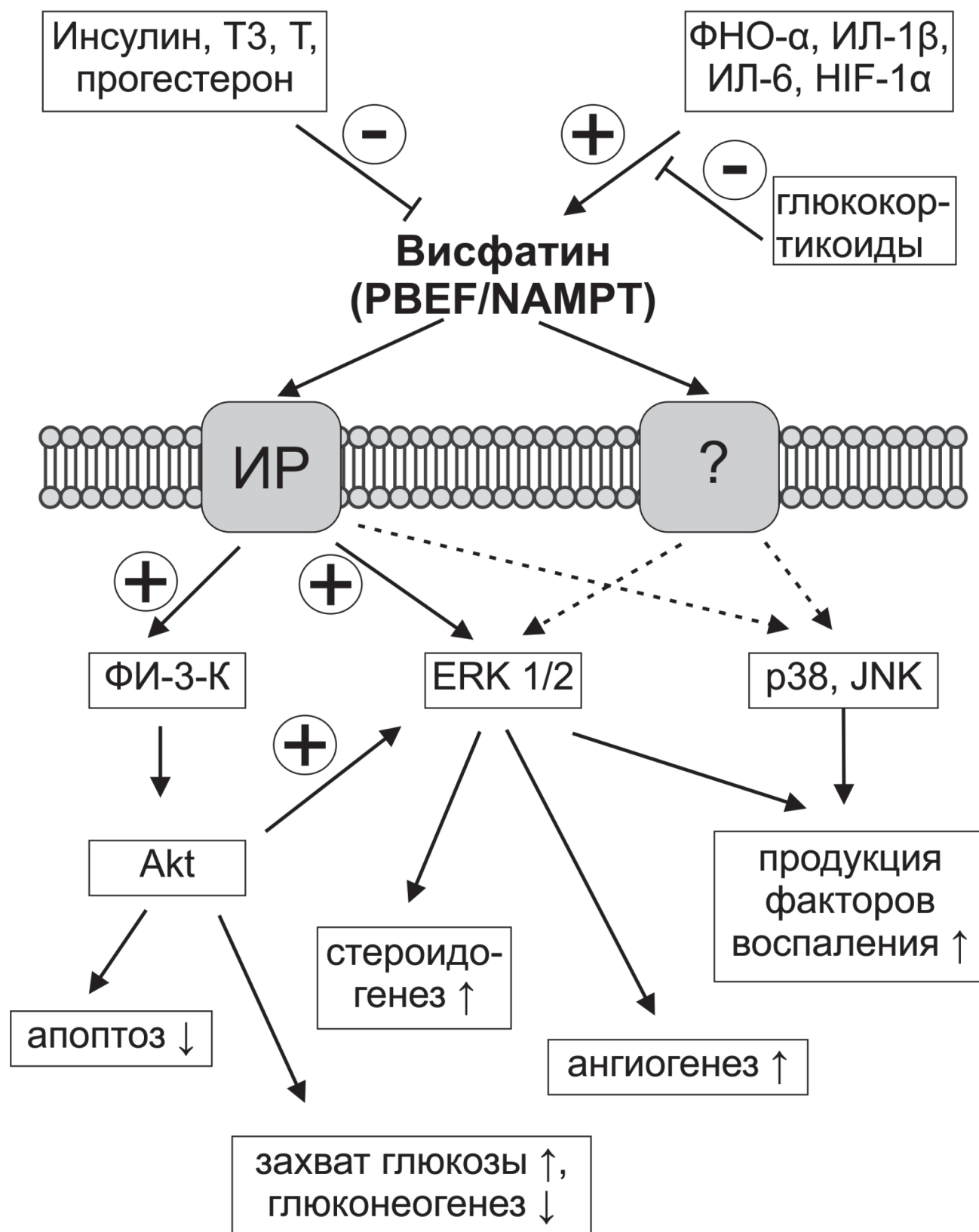


Рис. 1. Регуляторы синтеза висфатина и его внутриклеточные сигнальные пути:

ИЛ-1β и ИЛ-6 — интерлейкины-1β и -6; ИР — инсулиновый рецептор; Т — тестостерон; Т3 — трийодтиронин; ФИ-3-К — гетеродимерная p85/p110 фосфатидилинозитол-3-киназа; ФНО-α — фактор-α некроза опухолей; Akt — серин/треониновая протеинкиназа Akt, активируемая 3-фосфоинозидами; ERK1/2, p38 и JNK — митогенактивируемые протеинкиназы; HIF-1α — индуцируемый гипоксией фактор-1α; NAMPT — никотинамидфосфорибозилтрансфераза; PBEF — колониестимулирующий фактор прекурсоров В-клеток

Висфатин у человека и млекопитающих (человекообразных обезьян, свиней, крупного рогатого скота, мышей, крыс) представляет собой белок, содержащий 491 аминокислотный остаток (молекулярный вес 52 кДа), который в функционально активном состоянии образует гомодимерный комплекс [8, 15, 16]. В молекуле висфатина локализованы шесть высококонсервативных остатков цистеина, которые участвуют в комплексообразовании и стабилизации биологически активной конформации этого адипокина. Висфатин также содержит два сайта для *N*-гликозилирования, четыре сайта для фосфорилирования протеинкиназой С и пять сайтов для фосфорилирования киназой 2 типа. Необходимо отметить, что у собаки структура гена и размер кодируемого им висфатина отличаются от таковых у человека. Так, висфатин собаки включает 488 аминокислотных остатков и содержит два сайта для *O*-гликозилирования, один сайт для *N*-гликозилирования и большое число сайтов для фосфорилирования протеинкиназами по остаткам серина (14 сайтов), треонина (3 сайта) и тирозина (7 сайтов).

В настоящее время установлена пространственная структура молекулы висфатина человека [17, 18], мыши [19] и крысы [20], и на основании полученных структурных данных показано, что в функционально активном состоянии висфатин образует гомодимер с активным сайтом, который расположен во внутренней полости этого комплекса.

В отношении локализации висфатина имеются данные как о его нахождении вне клетки, так и о его локализации внутри клетки — в цитоплазме и ядре [8]. В пользу внеклеточной локализации и функционирования висфатина как циркулирующего в крови и во внеклеточной жидкости цитокин-подобного фактора свидетельствуют данные об его обнаружении в кровотоке человека и мышей [3, 21]. При этом в ряде тканей, например в селезенке, висфатин в больших количествах присутствует в цитоплазме и ядре. Сходную картину наблюдали при проведении экспериментов с культурами дифференцированных 3T3-L1-адипоцитов. Внутриклеточная локализация может быть обусловлена наличием у висфатина каких-то сигнальных функций внутри клетки или его деградацией во внутриклеточных компартментах после эндоцитоза висфатина или его функциональных комплексов с другими белками [21–23].

Сигнальные механизмы действия висфатина изучены недостаточно в первую очередь потому, что до сих пор не идентифицирован специфичный для него рецептор. Еще в 2005 году группой японских ученых было выдвинуто предположение, что вис-

фатин специфично взаимодействует с «чужим» рецептором и через него регулирует внутриклеточные сигнальные каскады. Роль такого рецептора отвели инсулиновому рецептору [3]. С этим предположением хорошо согласуются данные о том, что, активируя инсулиновый рецептор, висфатин запускает в клетке 3-фосфоинозитидный сигнальный каскад, основными компонентами которого являются фосфатидилинозитол-3-киназа (ФИ-3-К) и зависимая от 3-фосфоинозитидов Akt-киназа, а также стимулирует активность ERK1/2-киназ, важнейших эффекторных звеньев каскада митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК) (см. рис. 1). Все перечисленные выше ферменты — ФИ-3-К, Akt-киназа и ERK1/2-киназы — являются мишенями для инсулина. Установлено, что вызываемая висфатином стимуляция ERK1/2-киназ, продемонстрированная в условиях *in vivo*, обуславливает активирующее влияние этого адипокина на процесс ангиогенеза [24]. В пользу участия инсулинового рецептора в механизмах действия висфатина свидетельствует и тот факт, что обработка висфатином остеобластов приводит к повышению уровня тирозинового фосфорилирования  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора, что указывает на активацию этого рецептора [25]. Косвенно на взаимодействие висфатина с инсулиновым рецептором указывают данные о наличии у висфатина функциональных свойств, сходных с таковыми инсулина. Показано, что висфатин, подобно инсулину, стимулирует захват глюкозы жировой и мышечной тканями, а также подавляет высвобождение глюкозы гепатоцитами [3, 26].

Поскольку основной мишенью инсулина является Akt-киназа, которая фосфорилируется в ответ на стимуляцию инсулином 3-фосфоинозитидного пути, то изучение стимулирующего эффекта висфатина на активность этого фермента является важным функциональным тестом для идентификации эффекторных звеньев висфатиновой системы и для доказательства участия в ее функционировании инсулинового рецептора. Инкубация культуры мезангиальных клеток с висфатином уже через 5 мин приводит к повышению фосфорилирования Akt-киназы, и через 30 мин этот эффект достигает максимума. Применение малых РНК, которые инактивируют инсулиновый рецептор и выключают его из сигнальной трансдукции, блокирует стимулирующий эффект висфатина на Akt-киназу [27].

В пользу способности висфатина активировать 3-фосфоинозитидный путь и каскад МАПК свидетельствуют результаты изучения воздействия этого адипокина на культуру эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVEC) [28]. Висфатин повышает в этих клетках активность Akt-киназы и ERK1/2-ки-



наз. При этом имеются основания полагать, что стимулирующее влияние висфатина на ERK1/2-киназы может опосредоваться через активацию 3-фосфоинозитидного пути, поскольку ERK1/2 могут являться субстратом для фосфорилирования активированной формой Akt-киназы. Выявлено стимулирующее влияние висфатина на активность других компонентов каскада МАПК-киназы p38-МАПК и JNK, через посредство которых осуществляется регуляция экспрессии таких факторов воспаления, как интерлейкины-1 $\beta$  и -6 и ФНО- $\alpha$  (см. рис. 1). Стимуляция висфатином активности Akt-киназы и ERK1/2-киназ повышает экспрессию генов, кодирующих фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор, снижает экспрессию тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, TIMP-1 и TIMP-2. Результатом этого является усиление активности субстратов ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 — металлопротеиназ 2 и 9 типов. Повышение пролиферативной активности клеток и стимуляция процесса ангиогенеза, вызываемые висфатином, приводят к усилению формирования сосудов и повышению разветвленности сосудистой сети. Необходимо отметить, что специфичные ингибиторы 3-фосфоинозитидного пути полностью предотвращают стимулирующие эффекты висфатина на клеточный рост и ангиогенез [28].

Установлено также, что висфатин повышает выживаемость различных типов клеток, подавляя в них апоптотические процессы. Так, обработка висфатином эндотелиальных клеток активировала в них 3-фосфоинозитидный путь и стимулировала зависимость от Akt-киназы экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, что способствовало ингибированию апоптоза и повышало выживаемость клеток [29]. Сходный эффект оказывают инсулин и его функциональный гомолог — инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Стимулирующий эффект висфатина на генную экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 осуществлялся с участием провоспалительного фактора NF- $\kappa$ B. Висфатин также подавлял стресс-индуцированный апоптоз макрофагов, вызывая усиление стимулирующего влияния интерлейкина-6 на транскрипционный фактор STAT3 [30]. Наряду с этим висфатин подавлял активность каспаз-3 и -8, важнейших компонентов апоптотических путей, в макрофагах человека и предотвращал тем самым гибель этих клеток [31].

Нарушение активности висфатиновой системы является причиной различных патологий, включая заболевания, связанные с усилением процессов воспаления (ревматоидный артрит, остеоартрит, воспалительные заболевания кишечника, сепсис), болезни сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, атеросклероз), а также метаболические

и эндокринные заболевания, в том числе абдоминальное ожирение и сахарный диабет 2 типа [32–36]. Важно отметить, что в условиях ожирения и сахарного диабета 2 типа уровень висфатина в крови устойчиво повышен, причем степень этого повышения сильно варьируется в зависимости от продолжительности и тяжести метаболического расстройства, а также определяется полом и возрастом пациентов [15, 35–37]. Концентрация висфатина в крови также повышается у женщин с синдромом поликистозных яичников, который во многих случаях сопутствует сахарному диабету 2 типа и абдоминальному ожирению и характеризуется выраженной резистентностью к инсулину и лептину [37]. В связи с этим справедливым является предположение о том, что у пациентов с этими метаболическими расстройствами, развивается резистентность тканей к висфатину.

Принимая во внимание свойства висфатина как инсулиномиметика и его способность взаимодействовать с инсулиновым рецептором и запускать инсулиновые сигнальные каскады, отчетливо выраженная ассоциация инсулиновой и висфатиновой резистентности может свидетельствовать о том, что в основе снижения чувствительности тканей-мишеней к инсулину и висфатину лежат сходные механизмы. Среди них могут быть как нарушения функциональной активности инсулинового рецептора и сопряженных с ним белков-субстратов рецептора инсулина, так и усиление активности тирозинфосфатаз, которые дефосфорилируют активированный инсулиновый рецептор и его субстраты, прерывая тем самым инсулиновые сигнальные каскады [38, 39].

Несмотря на повышение уровня висфатина в кровотоке, его концентрация в спинномозговой жидкости у женщин с синдромом поликистозных яичников достоверно снижена. Это является следствием нарушения транспорта висфатина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в условиях периферической резистентности к висфатину [37]. Предполагается, что в транспорте висфатина через ГЭБ активную роль может играть его связывание со специфичными к висфатину рецепторами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга. Если признать, что висфатин связывается с инсулиновыми рецепторами и с их помощью транспортируется через ГЭБ, то нарушение такого транспорта может быть обусловлено периферической инсулиновой резистентностью, которая является характерной как для синдрома поликистозных яичников, так и для ассоциированных с ним метаболических расстройств. Эффект значительного снижения кон-

центрации инсулина и лептина в ЦНС, в первую очередь в гипоталамусе, в условиях отчетливо выраженной гиперинсулинемии и гиперлептинемии был показан нами у грызунов как с генетически обусловленным, так и с индуцированным диетой ожирением, что было следствием нарушения рецептор-опосредуемого транспорта инсулина и лептина через ГЭБ [40, 41].

### **Влияние висфатина на функции репродуктивной системы**

Данные о влиянии висфатина на ГГГ-ось и репродуктивные функции относятся в основном к женской репродуктивной системе. Они указывают на то, что у человека и других млекопитающих висфатин является одним из ключевых регуляторов гормонального статуса ГГГ-оси, процессов фолликулогенеза и оогенеза [42–48]. Однако в последние годы появились свидетельства в пользу участия висфатина и в функционировании мужской репродуктивной системы [49–52].

### **Влияние висфатина на женскую репродуктивную систему**

Висфатин выявлен во всех основных типах фолликулярных клеток яичников — в ооцитах, кумулюсных клетках, клетках теки и гранулезы [38]. Показано, что в первичной культуре клеток гранулезы человека и в малигнизированных гранулезных клетках (KGN-клетках) экспрессия гена, кодирующего висфатин, а также количество белка висфатина регулируется метформином, широко применяемым антидиабетическим препаратом. Метформин является мощным стимулятором активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), важнейшего энергетического сенсора клетки, и активирует регулятор транскрипции — НАД-зависимый белок SIRT1 (сиртуин-1), наделенный активностью двух ферментов — деацетилазы и АДФ-рибозилтрансферазы [44]. Присущая висфатину активность фермента никотинамид-фосфорибозил-трансферазы обеспечивает ему способность активировать сигнальные каскады, регулируемые ИФР-1. Необходимо отметить, что ИФР-1 является одним из ключевых активаторов стероидогенеза и фолликулогенеза. Рекombинантный висфатин человека, благодаря своей ферментативной активности, повышает ИФР-1-индуцированную секрецию стероидных гормонов и усиливает ростовую активность в культурах гранулезных клеток человека и KGN-клеток [44].

Недавно было показано, что при действии на первичную культуру гранулезных клеток, выделенных из яичников коров, рекombинантный висфатин человека (10 нг/мл, 48 ч) усиливает в них стероидогенез,

на что указывает повышение высвобождения прогестерона и эстрадиола во внеклеточную среду [47]. Этот эффект был ассоциирован и в значительной степени обусловлен повышением генной экспрессии и количества стероидогенных белков — транспортного белка StAR, ответственного за перенос холестерина в митохондрии, и фермента  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, катализирующей синтез прогестерона из прегненолона. В гранулезных клетках висфатин также активирует ERK1/2-киназы, ответственные за усиление их пролиферативного потенциала. Эффекты висфатина на стероидогенез и ростовую активность гранулезных клеток имеют черты сходства с таковыми ИФР-1. На это указывает тот факт, что их обработка висфатином приводит к повышению тирозинового фосфорилирования рецептора ИФР-1, подобно тому, как это происходит при активации рецептора его лигандом — ИФР-1 [47]. Основываясь на этом, можно предположить, что активация рецептора ИФР-1 или гибридного рецептора, включающего одну цепь инсулинового рецептора и одну цепь рецептора ИФР-1, может быть одним из наиболее вероятных путей реализации сигнальных функций висфатина в яичниках. Важно отметить, что рецептор ИФР-1 структурно и функционально близок инсулиновому рецептору, потенциальному рецептору для висфатина, а активность зависимых от ИФР-1 сигнальных путей имеет много общих черт с таковыми, регулируемыми инсулином.

Экспрессия гена, кодирующего висфатин, в первичной культуре клеток гранулезы человека увеличивается при обработке гонадотропинами с активностью ЛГ, в том числе хорионическим гонадотропином человека, а также простагландином E2. При этом фолликулостимулирующий гормон на экспрессию висфатина практически не влияет [42]. Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем висфатина в фолликулярной жидкости и качеством и количеством ооцитов (коэффициент корреляции  $r = 0,891$ ). Это может указывать на важную роль висфатина в контроле фолликулогенеза и отбора качественных ооцитов, и должно учитываться при оценке фертильности женщины и во вспомогательных репродуктивных технологиях. Важно отметить, что в яичниках висфатин усиливает экспрессию гена, кодирующего циклооксигеназу 2 типа (COX-2), которая контролирует продукцию простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов, регулирующих и модулирующих процессы воспаления. Таким образом, висфатин является одним из ключевых регуляторов воспалительных процессов в яичниках [42].

При изучении воздействия висфатина на грызунов во время суперовуляции было обнаружено, что

он улучшает компетентность ооцитов к стимулирующему воздействию гонадотропинов и нормализует фертильность у стареющих самок мышей. Наряду с этим висфатин усиливал экспрессию гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов, что обуславливает восстанавливающее действие висфатина на ангиогенез в яичниках стареющих животных. Обработанные висфатином стареющие мыши имели значительно большее потомство, чем животные без такой обработки. В этой связи следует отметить, что экспрессия мРНК, кодирующей висфатин, в яичниках стареющих мышей была существенно снижена в сравнении с молодыми половозрелыми животными. Полученные данные указывают на важную, если не определяющую, роль висфатина в сохранении функциональной активности яичников и в поддержании нормального качества ооцитов в процессе старения [43].

Помимо яичников мишенью висфатина являются гонадотрофы гипофиза, на что указывают данные об обнаружении мРНК-транскриптов и белка висфатина в гонадотрофах, а также эксперименты, проведенные на культуре L $\beta$ T2-клеток, сходных с гонадотрофами, и на первичной культуре клеток гипофиза самок мышей [48]. Инкубация L $\beta$ T2-клеток (24 ч) с висфатином, взятым в концентрациях 0,01; 0,1; 1 и 10 нг/мл, приводила к дозозависимому снижению продукции ЛГ этими клетками. Уже через 5 и 10 мин после обработки L $\beta$ T2-клеток висфатином (1 нг/мл) отмечали значительное повышение фосфорилирования  $\alpha$ 2-субъединицы АМФК, которое сохранялось на протяжении 60 мин. Таким образом, висфатин, воздействуя на гонадотрофы гипофиза, контролирует продукцию ими ЛГ и тем самым влияет на зависимые от ЛГ функции женской репродуктивной системы [48].

Значительные успехи в оценке роли висфатина в контроле функций яичников были достигнуты при изучении его влияния на стероидогенез и фолликулогенез у птиц. Это обусловлено тем, что яичники птиц являются наиболее подходящей моделью для изучения регуляторных эффектов адипокинов как на метаболические процессы, так и на функции репродуктивной системы [53]. Следует, однако, отметить, что эффекты висфатина на ГГГ-ось характеризуются видовой специфичностью, вследствие чего экстраполировать данные, полученные при изучении птиц, на человека нужно с большой осторожностью.

В клетках теки и гранулезы преовуляторных фолликулов кур были выявлены как мРНК-транскрипты, так и белок висфатин. Экспрессия гена, кодирующего висфатин, в клетках гранулезы была выше, чем в клетках теки, причем в процессе фол-

ликулогенеза содержание мРНК-транскриптов для висфатина в клетках гранулезы не менялось, в то время как в тека-клетках экспрессия гена, кодирующего висфатин, снижалась [46]. Парадоксально, но количество белка висфатина было выше в тека-клетках, чем в клетках гранулезы, и существенно не менялось на различных стадиях развития фолликулов. Уровень висфатина в плазме крови у взрослых кур был достоверно выше, чем у половозрелых птиц и слабо коррелировал с уровнем висфатина в яичниках. Это свидетельствует о том, что фактором, определяющим концентрацию висфатина в яичниках, является эффективность его транспорта через гематоовариальный барьер, как это показано для транспорта висфатина из периферического кровотока в ЦНС через ГЭБ [37].

Обработка клеток гранулезы, выделенных из яичников кур, с помощью рекомбинантного висфатина человека (100 нг/мл, 48 ч) снижала базальную и стимулированную ИФР-1 секрецию прогестерона. В основе этого было ослабление стероидогенеза в клетках гранулезы вследствие снижения количества стероидогенных белков — транспортного белка StAR и 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы [46]. В этой связи следует отметить, что воздействие висфатина на фолликулы человека и млекопитающих приводит к противоположному результату, о чем упоминалось выше [44, 47].

Различия в механизмах и результатах действия висфатина в яичниках птиц и млекопитающих выявлены и при его воздействии на пролиферативную активность фолликулярных клеток, в регуляции которой важную роль играет каскад МАПК. При воздействии на клетки гранулезы яичников кур висфатин снижал базальную и стимулированную ИФР-1 активность ERK1/2-киназ, чем было обусловлено отсутствие его стимулирующего эффекта на ростовую активность этих клеток. Этот эффект был противоположным таковому при действии висфатина на гранулезные клетки человека и млекопитающих [47]. Подавление ферментативной активности висфатина с помощью FK866, специфичного ингибитора никотинамид-фосфорибозил-трансферазы, предотвращало ингибирующий эффект висфатина как на стероидогенез, так и на активность МАПК-каскада [46].

Исследование содержания висфатина в спинномозговой жидкости показало, что он способен преодолевать ГЭБ и влиять на функции ЦНС. Введение 3 мкг висфатина в аркуатные ядра гипоталамуса крыс усиливало потребление пищи через 1, 2 и 24 ч после инъекции. Гиперфагия была ассоциирована со снижением функциональной активности гипоталамических нейронов, продуцирующих про-



пиомеланокортин, прекурсор анорексигенных меланокортиновых пептидов, а также со снижением концентрации дофамина в гипоталамусе и среднем мозге [54]. Поскольку меланокортиновые пептиды не только влияют на энергетический обмен, но и стимулируют активность гипоталамических нейронов, экспрессирующих гонадолиберин, то подавление их продукции висфатином может являться одним из молекулярных механизмов подавления активности ГГГ-оси. Снижение уровня дофамина также способно вносить свой вклад в ослабление репродуктивных функций, поскольку дофаминовая система гипоталамуса и среднего мозга вовлечена в регуляцию синтеза и секреции гонадолиберина.

Введение висфатина курам, так же как у млекопитающих, повышало аппетит, что указывает на выраженный орексигенный потенциал висфатина [55]. Недавно было показано, что интрацеребральное введение 40 и 400 нг висфатина курам вызывало изменение соотношения активности гипоталамических нейронов, экспрессирующих про-опиомеланокортин, предшественник анорексигенных меланокортиновых пептидов, и нейронов, экспрессирующих орексигенные нейропептид Y и агути-подобный пептид. Изменение соотношения орексигенных и анорексигенных факторов, как можно полагать, является основным механизмом усиления аппетита под действием висфатина и в значительной степени определяет регуляторное влияние висфатина на активность гипоталамических нейронов, экспрессирующих гонадолиберин [56]. Таким образом, некоторые эффекты висфатина при его центральном введении птицам и млекопитающим являются сходными и направлены как на усиление аппетита, так и на подавление активности ГГГ-оси.

### **Влияние висфатина на мужскую репродуктивную систему**

Мишенью висфатина может быть и мужская репродуктивная система, но экспериментальные и клинические доказательства этого немногочисленны. Информация о центральных механизмах действия висфатина у самцов крыс ограничена его эффектами на гипоталамические нейроны, ответственные за контроль глюкозного гомеостаза и чувствительность к инсулину [57]. Показано, что висфатин в гипоталамических нейронах самцов крыс осуществляет свои регуляторные эффекты в основном через 3-фосфоинозитидные пути, и в этом отношении обладает значительным сходством с лептином, важнейшим регулятором ГГГ-оси. Основываясь на этом, можно предположить, что висфатин прямо или косвенно влияет на активность гипоталамических нейронов, экспрессирующих гонадолиберин.

В пользу этого предположения свидетельствуют данные об его способности контролировать продукцию ЛГ гонадотрофами. Однако в этом случае нельзя исключить непосредственного воздействия висфатина на продуцирующие ЛГ гонадотрофы гипофиза, тем более что в гонадотрофах выявлен высокий уровень экспрессии гена, кодирующего висфатин. Обнаружено, что в условиях *in vitro* висфатин стимулирует активность АМФК в культуре клеток LβT2, функционально сходных с гонадотрофами гипофиза [48]. Эти данные указывают на то, что в передней доле гипофиза висфатин может выполнять функции ауто- и паракринного регулятора.

Доказанной является способность висфатина влиять на функциональную активность семенников и регулировать в них процессы стероидогенеза и сперматогенеза. Висфатин экспрессируется в клетках Лейдига, сперматоцитах и сперматозоидах [51, 52]. Содержание висфатина в незрелых сперматозоидах существенно выше, чем в зрелых сперматозоидах, содержащихся в эякуляте. С этим хорошо коррелирует повышение концентрации окисленного никотинамид-адениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>) в незрелых сперматозоидах [52]. Как известно, висфатин, наделенный активностью никотинамид-фосфорибозил-трансферазы, катализирует образование НАД<sup>+</sup> в клетках-мишенях. Следует отметить, что НАД<sup>+</sup> является субстратом для ферментов семейства дегидрогеназ, которые катализируют ключевые стадии стероидогенеза, в том числе синтез тестостерона клетками Лейдига. В связи с этим не удивительно, что висфатин повышает продукцию тестостерона изолированными клетками Лейдига, причем его максимальный эффект достигается в концентрации 10<sup>-6</sup> М. Показано, что ингибитор Raf-1-киназы, вышележащего компонента МАПК-каскада, подавляет стимулирующий эффект висфатина на стероидогенез в клетках Лейдига, в то время как ингибиторы протеинкиназ А и С в этом отношении мало эффективны [58]. Поскольку Raf-1-киназа является одной из основных мишеней для инсулина и ИФР-1, то полученные данные подтверждают гипотезу о возможности активации висфатином инсулинового или гибридного (инсулин/ИФР-1) рецептора [3, 5, 59].

В условиях сахарного диабета и метаболического синдрома содержание висфатина в семенниках существенно меняется, что может быть одной из причин нарушений стероидогенеза и сперматогенеза при этих метаболических расстройствах. Так показано, что в семенниках крыс с сахарным диабетом, индуцированным аллоксаном, экспрессия висфатина снижается, что положительно коррелирует со снижением продукции тестостерона [51].

Экспрессия висфатина выявлена в семенниках петушков, причем в пубертатном периоде она существенно выше, чем в препубертатном периоде. В препубертатном периоде мРНК-транскрипты висфатина идентифицированы в клетках Лейдига и Сертоли и в миоидных клетках, являющих частью гематотестикулярного барьера, в пубертатном периоде — в клетках Лейдига и Сертоли, в первичных и вторичных сперматоцитах и в сперматиде [49]. С помощью иммунохимических методов висфатин был идентифицирован в семенной жидкости и в экстрактах спермы петушков, причем по мере полового созревания уровень висфатина в семенной жидкости возрастал. Интересен тот факт, что концентрация висфатина в плазме крови взрослых петушков в 28 раз превосходила таковую у неполовозрелых особей. При этом заметной корреляции между онтогенетическими изменениями уровня висфатина в крови в сравнении с таковыми в семенной жидкости и семенниках выявлено не было [49].

Обнаружение экспрессии висфатина в семенниках указывает на возможность его синтеза в них *de novo*. Однако соотношение пула висфатина, который поступает в семенники через гематотестикулярный барьер, и пула висфатина, синтезируемого в семенниках, в настоящее не определено. В то же время существенно более высокий уровень висфатина в семенной жидкости в сравнении с таковым в кровотоке может указывать на высокую интенсивность его синтеза тестикулярными клетками [50]. Основываясь на приведенных выше фактах, можно сделать вывод о том, что висфатин вовлечен в регуляцию сперматогенеза и стероидогенеза, и функционирует в семенниках как ауто- и паракринный фактор, контролирующий функциональную активность тестикулярных и генеративных клеток.

### Заключение

Полученные к настоящему времени данные неоспоримо свидетельствуют об участии висфатина в регуляции функций гипоталамических, гипофизарных и периферических звеньев ГГГ-оси, но при этом не отвечают на целый ряд вопросов, касающихся механизмов и мишеней действия висфатина. При обсуждении молекулярных механизмов действия висфатина остро встает вопрос о существовании специфического к нему рецептора, или висфатин взаимодействует с инсулиновым, ИФР-1 или гибридным (инсулин/ИФР-1) рецептором, что в большей степени подтверждается экспериментальными данными. В этом случае висфатин можно рассматривать, как еще один компонент в триаде инсулин-ИФР-1-лептин, играющей исключительно важную роль в контроле всех основных

звеньев ГГГ-оси, причем функции висфатина при регуляции сигнальных путей, активируемых этой триадой, скорее модулирующие, чем регулирующие. Воздействие висфатина на различные звенья ГГГ-оси не является однонаправленным и по своему «знаку» сильно зависит от функционального и метаболического статуса организма. Это во многом обусловлено тем, что висфатин сочетает в себе сразу две функции, в определенной степени противоположные друг другу. С одной стороны, он действует подобно инсулину и ИФР-1 и положительно влияет на активность компонентов ГГГ-оси и репродуктивную систему. С другой стороны, через ERK1/2-зависимые пути висфатин может усиливать экспрессию факторов воспаления [60, 61] (см. рис. 1) тем самым подавляя репродуктивные функции. Наряду с другими адипокинами, висфатин является еще одним и, как можно полагать, весьма важным связующим звеном между энергетическим гомеостазом организма и функциональным состоянием его репродуктивной системы, звеном, чьи механизмы и инструменты настройки по-прежнему остаются мало изученными.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантом РФФИ и ДНТ (№ 18-515-45004 ИНД-а) и частично госзаданием АААА-А18-118012290427-7.

### Список литературы / References

1. Roumaud P, Martin LJ. Roles of Leptin, Adiponectin and Resistin in the Transcriptional Regulation of Steroidogenic Genes Contributing to Decreased Leydig Cells Function in Obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015;24(1):25–45.
2. Shpakov AO Ryzhov JuR, Bakhtyukov AA et al. The Regulation of the Male Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Testosterone Production by Adipokines (Chapter 2). *Advances in Testosterone Action* (Ed. by M. Estrada). Intech Open Access Publisher, Rijeka, Croatia. 2018;25–57.
3. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science*. 2005;307(5708):426–430.
4. Chang YH, Chang DM, Lin KC et al. Visfatin in Overweight/Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):515–527.
5. Dahl TB, Holm S, Aukrust P et al. Visfatin/NAMPT: A Multifaceted Molecule with Diverse Roles in Physiology and Pathophysiology. *Ann Rev Nutr*. 2012;32:229–243.

6. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY et al. Genomic Organization of the Gene Coding for Human Pre-B-Cell Colony Enhancing Factor and Expression in Human Fetal Membranes. *J Mol Endocrinol*. 2001;26(2):107–117.
7. Bae SK, Kim SR, Kim JG et al. Hypoxic Induction of Human Visfatin Gene Is Directly Mediated by Hypoxia-Inducible Factor-1. *FEBS Lett*. 2006;580(17):4105–4113.
8. Sun Z, Lei H, Zhang Z. Pre-B Cell Colony Enhancing Factor (PBEF), A Cytokine with Multiple Physiological Functions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(5):433–442.
9. Kralisch S, Klein J, Lossner U et al. Hormonal Regulation of the Novel Adipocytokine Visfatin in 3T3-L1 Adipocytes. *J Endocrinol*. 2005;185(3):R1–R8.
10. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin Expression is Hormonally Regulated by Metabolic and Sex Hormones in 3T3-L1 Pre-Adipocytes and Adipocytes. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(4):490–497.
11. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N et al. Visfatin in Adipocytes Is Upregulated by Hypoxia Through HIF1 $\alpha$ -Dependent Mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349(3):875–882.
12. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M et al. Increased Expression of Visfatin in Macrophages of Human Unstable Carotid and Coronary Atherosclerosis: Possible Role in Inflammation and Plaque Destabilization. *Circulation*. 2007;115(8):972–980.
13. Hector J, Schwarzloh B, Goehring J et al. TNF- $\alpha$  Alters Visfatin and Adiponectin Levels in Human Fat. *Horm Metab Res*. 2007;39(4):250–255.
14. Chu CH, Lee JK, Wang MC et al. Change of Visfatin, C-Reactive Protein Concentrations, and Insulin Sensitivity in Patients with Hyperthyroidism. *Metabolism*. 2008;57(10):1380–1383.
15. Adeghate E. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. *Curr Med Chem*. 2008;15(18):1851–1862.
16. Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and Its Role in Obesity Development. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(2):120–124.
17. Takahashi R, Nakamura S, Yoshida T et al. Crystallization of Human Nicotinamide Phosphoribosyltransferase. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*. 2007;63(Pt 5):375–377.
18. Marletta AS, Massarotti A, Orsomando G et al. Crystal Structure of Human Nicotinamide Phosphoribosyltransferase. *FEBS Open Bio*. 2015;5:419–428.
19. Wang T, Zhang X, Bheda P et al. Structure of Nampt/PBEF/Visfatin, A Mammalian NAD<sup>+</sup> Biosynthetic Enzyme. *Nat Struct Mol Biol*. 2006;13(7):661–662.
20. Kang GB, Bae MH, Kim MK et al. Crystal Structure of Rattus Norvegicus Visfatin/PBEF/Nampt in Complex with an FK866-Based Inhibitor. *Mol Cells*. 2009;27(6):667–671.
21. Revollo JR, Körner A, Mills KF et al. Nampt/PBEF/Visfatin Regulates Insulin Secretion in Beta Cells As a Systemic NAD Biosynthetic Enzyme. *Cell Metab*. 2007;6(5):363–375.
22. Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth Phase-Dependent Changes in the Subcellular Localization of Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor. *FEBS Lett*. 2003;544(1–3):74–78.
23. Tanaka M, Nozaki M, Fukuhara A et al. Visfatin Is Released from 3T3-L1 Adipocytes via a Non-Classical Pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(2):194–201.
24. Kim SR, Bae SK, Choi KS et al. Visfatin Promotes Angiogenesis by Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357(1):150–156.
25. Xie H, Tang SY, Luo XH et al. Insulin-Like Effects of Visfatin on Human Osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. 2007;80(3):201–210.
26. Hug C, Lodish HF. Visfatin: A New Adipokine. *Science*. 2005;307(5708):366–367.
27. Song HK, Lee MH, Kim BK et al. Visfatin: A New Player in Mesangial Cell Physiology and Diabetic Nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(5):F1485–F1494.
28. Adya R, Tan BK, Pun A et al. Visfatin Induces Human Endothelial VEGF and MMP-2/9 Production via MAPK and PI3K/Akt Signalling Pathways: Novel Insights into Visfatin-Induced Angiogenesis. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):356–365.
29. Kim SR, Bae YH, Bae SK et al. Visfatin Enhances ICAM-1 and VCAM-1 Expression through ROS-Dependent NF- $\kappa$ B Activation in Endothelial Cells. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1783(5):886–895.
30. Li Y, Zhang Y, Dorweiler B et al. Extracellular Nampt Promotes Macrophage Survival via a Nonenzymatic Interleukin-6/STAT3 Signaling Mechanism. *J Biol Chem*. 2008;283(50):34833–34843.
31. Jia SH, Li Y, Parodo J et al. Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor Inhibits Neutrophil Apoptosis in Experimental Inflammation and Clinical Sepsis. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1318–1327.
32. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP et al. Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor As a Potential Novel Biomarker in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):361–370.
33. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C et al. Crucial Role of Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Matrix Degradation and Prostaglandin E2 Synthesis in Chondrocytes: Possible Influence on Osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1399–1409.
34. Zhong M, Tan HW, Gong HP et al. Increased Serum Visfatin in Patients with Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):878–884.
35. Kosygina AV, Vasyukova OV. New Evidence for the Pathogenesis of Obesity: Adipokines Are Adipose Tissue Hormone. *Problemy ehndokrinologii=Endocrinology problems*. 2009;55(1):44–50. In Russian [Косыгина А. В., Васюкова О. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани. Проблемы эндокринологии. 2009;55(1):44–50].
36. Kosygina AV, Sosunov VV, Peterkova VA et al. Expression of the Adiponectin Gene (ADIPOQ) in the Subcutaneous and Visceral Fatty Tissues and the Serum Adiponectin Level in Children. *Problemy ehndokrinologii=Endocrinology problems*. 2010;56(6):3–8. In Russian [Косыгина А. В., Сосунов В. В., Петеркова В. А. и др. Экспрессия гена адипонектина (ADIPOQ) в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей. Проблемы эндокринологии. 2010;56(6):3–8].
37. Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M et al. Adipokines in Human Reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;24(1):11–24.
38. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain Signaling Systems in the Type 2 Diabetes and Metabolic



Syndrome: Promising Target to Treat and Prevent These Diseases. *Future Sci OA*. 2015;1(3):FSO25.

39. Sorokoumov VN, Shpakov AO. Protein Phosphotyrosine Phosphatase 1B: Structure, Function, Role in the Development of Metabolic Disorders and Their Correction by the Enzyme Inhibitors. *Zhurnal ehvolyucionnoj biohimii i fiziologii=Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. 2017;53(4):259–270. In Russian [Сорокоумов В. Н., Шпаков А. О. Протеин-фосфотирозинфосфатаза 1B: структура, функции, роль в развитии метаболических расстройств и их коррекция с помощью ингибиторов фермента. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017;53(4):230–240].

40. Romanova IV, Derkach KV, Mikhina AL et al. The Leptin, Dopamine and Serotonin Receptors in Hypothalamic POMC-Neurons of Normal and Obese Rodents. *Neurochem Res*. 2018;43(4):821–837.

41. Derkach K, Zakharova I, Zorina I et al. The Evidence of Metabolic-Improving Effect of Metformin in Ay/a Mice with Genetically-Induced Melanocortin Obesity and the Contribution of Hypothalamic Mechanisms to This Effect. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213779.

42. Shen CJ, Tsai EM, Lee JN et al. The Concentrations of Visfatin in the Follicular Fluids of Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation are Correlated to the Number of Oocytes Retrieved. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1844–1850.

43. Choi KH, Joo BS, Sun ST et al. Administration of Visfatin During Superovulation Improves Developmental Competency of Oocytes and Fertility Potential in Aged Female Mice. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1234–1241.

44. Reverchon M, Maillard V, Froment P et al. Adiponectin and Resistin: A Role in the Reproductive Functions? *Med Sci (Paris)*. 2013;29(4):417–424.

45. Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M et al. Adipokines and the Female Reproductive Tract. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:232454.

46. Diot M, Reverchon M, Ramé C et al. Expression and Effect of NAMPT (Visfatin) on Progesterone Secretion in Hen Granulosa Cells. *Reproduction*. 2015;150(1):53–63.

47. Reverchon M, Rame C, Bunel A et al. VISFATIN (NAMPT) Improves In Vitro IGF1-Induced Steroidogenesis and IGF1 Receptor Signaling Through SIRT1 in Bovine Granulosa Cells. *Biol Reprod*. 2016;94(3):54.

48. Maillard V, Elis S, Desmarchais A et al. Visfatin and Resistin in Gonadotroph Cells: Expression, Regulation of LH Secretion and Signalling Pathways. *Reprod Fertil Dev*. 2017;29(12):2479–2495.

49. Ocon-Grove OM, Krzysik-Walker SM, Maddineni SR et al. NAMPT (Visfatin) in the Chicken Testis: Influence of Sexual Maturation on Cellular Localization, Plasma Levels and Gene and Protein Expression. *Reproduction*. 2010;139(1):217–226.

50. Thomas S, Kratzsch D, Schaab M et al. Seminal Plasma Adipokine Levels Are Correlated with Functional Characteristics of Spermatozoa. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1256–1263.

51. Gurusubramanian G, Roy VK. Expression of Visfatin in Alloxan-Induced Diabetic Rat Testis. *Acta Histochem*. 2014;116(8):1462–1468.

52. Riammer S, Garten A, Schaab M et al. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Production in Human Spermatozoa Is Influenced by Maturation Stage. *Andrology*. 2016;4(6):1045–1053.

53. Mellouk N, Ramé C, Barbe A et al. Chicken Is a Useful Model to Investigate the Role of Adipokines in Metabolic and Reproductive Diseases. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:4579734.

54. Brunetti L, Recinella L, Di Nisio C et al. Effects of Visfatin/PBEF/NAMPT on Feeding Behaviour and Hypothalamic Neuromodulators in the Rat. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(2):295–302.

55. Cline M, Nandar W, Prall BC et al. Central Visfatin Causes Orexigenic Effects in Chicks. *Behav Brain Res*. 2008;186(2):293–297.

56. Li Z, Liu X, Zhang P et al. Comparative Transcriptome Analysis of Hypothalamus-Regulated Feed Intake Induced by Exogenous Visfatin in Chicks. *BMC Genomics*. 2018;19(1):249.

57. Kim DS, Kang S, Moon NR et al. Central Visfatin Potentiates Glucose-Stimulated Insulin Secretion and  $\beta$ -Cell Mass Without Increasing Serum Visfatin Levels in Diabetic Rats. *Cytokine*. 2014;6 (2):159–166.

58. Hameed W, Yousaf I, Latif R et al. Effect of Visfatin on Testicular Steroidogenesis in Purified Leydig Cells. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012;24(3–4):62–64.

59. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N et al. Human Visfatin Expression: Relationship to Insulin Sensitivity, Intramyocellular Lipids, and Inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):666–672.

60. Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, Resistin and Visfatin: The Missing Link Between Endocrine Metabolic Disorders and Immunity. *Eur J Med Res*. 2013;18:12.

61. Wu MH, Tsai CH, Huang YL et al. Visfatin Promotes IL-6 and TNF- $\alpha$  Production in Human Synovial Fibroblasts by Repressing miR-199a-5p Through ERK, p38 and JNK Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1). pii:E190.

#### Информация об авторах:

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейробиологии, ИЭФБ РАН.

#### Author information:

Shpakov Alexander O., Dr. Sc., Head of the Laboratory of Molecular Endocrinology and Biochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences.