

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-26

УДК: 616.12:[611.018.2:577.17]:616-056.52

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВІСФАТИН ЯК МЕТАБОЛІЧНИЙ ЧИННИК КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Заїчко Н. В., Бобецька О. П.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: zaichkonv@gmail.com

Статтю отримано 13 листопада 2023 р.; прийнято до друку 18 грудня 2023 р.

Анотація. Вісфатин належить до сімейства адипокінів - біорегуляторів, які продукуються жировою тканиною, залучений до паракринної та системної регуляції функцій різних органів і систем. Вісфатин має властивості прозапального цитокіну, імунomodлятора, гормоноподібної речовини з інсуліноміметичною дією. Ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет асоціюються з порушеннями продукції вісфатину, а його роль у механізмах кардіоваскулярної дисфункції за цих патологічних станів викликає інтерес. Мета огляду - проаналізувати та узагальнити сучасну наукову інформацію про роль вісфатину в регуляції метаболічних процесів в нормі та за умов ожиріння, вплив на продукцію малих сигнальних молекул у серцево-судинній системі, зв'язок із розвитком кардіоваскулярної дисфункції, напрямки та перспективи корекції дисадипокінемії. Проведено інформаційний пошук у спеціалізованих наукових базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar із глибиною 5 років (2018-2023 рр.). Зроблені запити за стандартизованими ключовими словами бази MeSH (Medical Subject Headings): visfatin (Nampt), obesity, hydrogen sulfide, homocysteine, cardiomyopathy. Для поглибленого аналізу відібрано публікації, що містили результати рандомізованих контрольованих досліджень, метааналізів та оригінальних досліджень з окресленої вище проблеми. Ми припускаємо, що модулятори обміну H₂S здатні коригувати продукцію вісфатину при ожирінні, а отже, запобігати розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи, проте це питання потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: вісфатин, адипокіни, гідроген сульфід, дисадипокінемія, ожиріння, серцево-судинна система.

Вступ

За даними ВООЗ (2023) більше 1,5 млрд. осіб у світі мають зайву вагу, у понад 500 млн осіб діагностовано ожиріння. Глобальна поширеність ожиріння становить у середньому 30%. ВООЗ (2023) визнає ожиріння новою неінфекційною епідемією XXI століття. Як відомо, жирова тканина є не лише місцем пасивного депонування надлишкових харчових ліпідів (резервних енергетичних субстратів), а й ендокринним органом, який продукує широкий спектр біологічно активних та гормоноподібних речовин - адипокінів, білків гострої фази, білків системи комплементу, хемоатрактантів, ейкозаноїдів, протизапальних факторів тощо [7]. Адипокіни здатні чинити вплив не лише локально, в межах жирової тканини, а й діяти дистантно і регулювати різноманітні фізіологічні та біохімічні процеси у віддалених органах і тканинах. Зокрема, адипокіни відповідають за контроль маси тіла, апетиту, харчової поведінки, регулюють чутливість клітин-мішеней до дії інсуліну, факторів росту, медіаторів запалення, апоптозу, фіброгенезу [10, 12, 29]. Родина адипокінів є досить великою і її спектр постійно розширюється. Поряд із ключовими адипокінами - лептином та адипонектином, великий інтерес викликає роль вісфатину в регуляції біохімічних процесів у різних органах і тканинах.

Мета огляду - проаналізувати та узагальнити сучасну наукову інформацію про роль вісфатину в регуляції метаболічних процесів у нормі та за умов ожиріння, вплив на продукцію малих сигнальних молекул у серцево-судинній системі, зв'язок із розвитком кардіоваску-

лярної дисфункції, напрямки та перспективи корекції дисадипокінемії.

Матеріали та методи

Проведено інформаційний пошук у спеціалізованих наукових базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar із глибиною 5 років (2018-2023 рр.). Зроблені запити за стандартизованими ключовими словами бази MeSH (Medical Subject Headings): visfatin (Nampt), obesity, hydrogen sulfide, homocysteine, cardiomyopathy. Для поглибленого аналізу відібрано публікації, що містили результати рандомізованих контрольованих досліджень, метааналізів та оригінальних досліджень з окресленої вище проблеми.

Результати. Обговорення

Адипокіни та дисадипокінемія. Вивчення гормональної активності жирової тканини розпочалось у середині XX ст. з відкриття лептину (New York City, Rockefeller University, Friedman et al., 1950). За останні десятиліття спектр відомих науці адипокінів значно розширився у зв'язку з відкриттям нових представників, таких як адипонектин, вісфатин, резистин, апелін, програнулін, васпін, хемерин, ендоканабіоїди, ліпокалін, несфатин, оментин, FABP4 (adipocyte fatty acid binding protein 4), аспросин, субфатин, Wingless-індуцибельний сигнальний протеїн 1 (WISP1) [10]. Майже всі адипокіни є мультифункціональними біорегуляторами, які поряд з впливом на метаболічні та біоенергетичні процеси кон-

тролюють стан імунної системи та продукцію медіаторів запалення. Існує умовний розподіл адипокінів на прозапальні та протизапальні. Прозапальними адипокінами (proinflammatory adipokines, PAKs) вважають резистин, лептин, TNF- α . Протизапальними адипокінами (anti-inflammatory adipokines, AAKs) є адипонектин, оментин-1, secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5), представники сімейства C1q/TNF-залежного протеїну (CTRP) [10, 41].

Функціональний стан жирової тканини суттєво змінюється в процесі розвитку ожиріння, що пов'язано з дисбалансом продукції адипокінів - одним із ключових тригерів адипозопатії [7, 38]. Адипозопатія (adiposopathy, "sick fat disease", "fat mass disease") - це патологічний симптомокомплекс, що характеризується порушенням метаболізму вуглеводів та жирів, змінами енергетичних процесів, інсулінорезистентністю, ліпотоксичністю, персистуючим запальним синдромом, імунопатією, ендокринопатією [33, 38]. Адипозопатія асоціюється із прогресуючою дисадипокінемією, що прискорює розвиток ожиріння та його ускладнень [10]. Розвиток адипозопатії зумовлений анатомо-фізіологічними та біохімічними розладами на тлі позитивного енергетичного балансу в генетично сприйнятливих індивідуумів та відповідних умов зовнішнього середовища. Комплекс вищезазначених змін інтегрований у патогенез коморбідності ожиріння, зокрема цукрового діабету 2 типу, кардіоваскулярної дисфункції, нефропатії [7, 23].

Біологічна роль ключових адипокінів білої жирової тканини (лептину, адипонектину) в патогенезі ожиріння добре відома та описана в літературі [5, 11, 34]. Водночас роль адипокінів вісцерального жиру, зокрема вісфатину, є дискусійною і становить науковий інтерес.

Вісфатин. Вісфатин (Pre B cell colony enhancing factor (PBEF), NMN pyrophosphorylase, Nicotinamide phosphorybosyltransferase, Nampt, NAmPRTase) був вперше описаний Fukuhara (2005) у мишей як "речовина, що мала інсуліноподібну активність" [24]. Вісфатин має структурну ідентичність фактора дозрівання В-лімфоцитів людини (early B-lineage precursor cells, pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)) [1]. За HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) офіційною номенклатурою цього адипокіну є Nampt. Вісфатин - це білок з молекулярною масою 52 kDa, що складається з 500 амінокислот [1] і синтезується переважно вісцеральною жировою тканиною [18, 36]. Окрім адипоцитів відомі й інші клітини-продуценти вісфатину: імунцити, хондроцити, епітеліальні клітини амніону [21], міобласти, гепатоцити [22] клітини жовтого тіла яєчників [33].

Виділяють внутрішньоклітинну та позаклітинну ізоформи вісфатину. У ссавців інтрацелюлярна ізоформа володіє ферментативними властивостями і діє як нікотинамідфосфорибозилтрансфераза (iNampt), яка каталізує лімітуючу реакцію синтезу НАД⁺, есенціального коензиму окисно-відновних реакцій [6, 21]. Іншою ізоформою Nampt є екстрацелюлярна (extracellular Nampt, eNampt, Pre B cell colony enhancing factor) - це і є власне

вісфатин, адипокін, гормон, представник сімейства DAMPs (damage associated molecular patterns), що виконує роль посередника в міжканинних та міжорганних комунікаціях [25]. Біологічні ефекти eNampt різнопланові: прозапальна активність [13], інсуліноміметична дія, стимулювання ангиогенезу, властивості фактора росту, регуляція циркадних ритмів, регуляція метаболізму тригліцеридів та проліферації адипоцитів, підтримка "ліпідного гомеостазу", пригнічення апоптозу нейтрофілів, регуляція канцерогенезу та метастазування [1, 21]. Механізми секреції та реалізації біологічної дії eNampt здебільшого пов'язують з інсуліновими (тирозинкіназними) рецепторами [47], тол-подібними рецепторами (TLR4) [26], позаклітинними доменами CYBB (cytochrome b 245 beta chain) [31], експресію яких виявлено в кардіоміоцитах, ендотеліоцитах, ентероцитах, імунних клітинах.

Роль вісфатину в патогенезі ожиріння. У фізіологічних умовах вісфатин переважно виконує роль фермента в біосинтезі НАД, а при ожирінні працює як прозапальний модулятор. Дисадипокінемія з гіпервісфатинемією призводить до зростання ризику інсулінорезистентності та ЦД 2-го типу [50], метаболічного синдрому, синдрому полікістозних яєчників [33], серцево-судинної [17, 44], цереброваскулярної, ниркової патології [1, 41]. Роль вісфатину в патогенезі ожиріння та його ускладнень неоднозначна. Низка дослідників пропонує розглядати вісфатин як біомаркер ожиріння, оскільки отримано експериментальні та клінічні підтвердження позитивної кореляції сироваткового рівня вісфатину та ступеня метаболічних розладів, зокрема індексу маси тіла [4, 35]. Окремі дослідження не встановили зв'язку сироваткового рівня вісфатину з такими параметрами ожиріння, як маса тіла, ІМТ, окружність талії, співвідношення окружності талії та окружності стегна [43]. Тому актуальними є подальші дослідження, які дозволять окреслити роль вісфатину як потенційного біомаркера оцінки ліпідного профілю при метаболічних захворюваннях.

Вісфатин та серцево-судинна система. Серце та судини є одними з основних цільових органів при ожирінні [16, 41]. Патогенез кардіоміопатії ожиріння пов'язують із широким спектром клітинних та молекулярних порушень: дисфункція жирової тканини [23], персистуюче системне запалення, інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія [20], феномен ліпотоксичності, порушення мітохондріального Ca²⁺ гомеостазу, оксидативний стрес, мікроангіопатія, ендотеліальна дисфункція, міокардіофіброз, порушення співвідношення вазоконстрикторів та вазодилаторів [39], явище аутофагії [9], зниження активності системи гідроген сульфідів [14]. Серцево-судинна система потенційно є важливою мішенню реалізації біологічних ефектів вісфатину [4, 21]. Так, вісфатин продукується периваскулярними адипоцитами, а його сироватковий рівень корелює із вмістом у периваскулярній жировій тканині [2, 32].

Серцеві ефекти вісфатину. Вісфатин сприяє карді-

альному фіброзу, стимулюючи проліферацію кардіальних фібробластів у щурів та активуючи дозрівання проколагену I та III в цих клітинах [21, 42]. Зростання рівня циркуляторного вісфатину корелює зі ступенем нестабільності атеросклеротичних бляшок та оклюзії артерії в зоні некротичного ураження міокарда (infarct-related artery). Існує зв'язок між рівнем вісфатину в перикардальній і периаортальній жировій тканині та ступенем атеросклеротичного ураження коронарних артерій, що свідчить про вплив не лише циркуляторного, а й периваскулярного вісфатину (perivascular visfatin/Nampt) на розвиток коронарного атеросклерозу [37]. Але за даними інших дослідників рівень вісфатину негативно корелює зі ступенем ураження коронарних артерій, визначеним ангиографічно, у пацієнтів з постпрандіальною гіперглікемією [46]. Підвищена експресія вісфатину має місце в гладком'язових, а також у пінних клітинах нестабільної атеросклеротичної бляшки та у макрофагах розірваної коронарної бляшки у пацієнтів з інфарктом міокарда. Отже, продукований лейкоцитами вісфатин (leukocytes-derived visfatin) відіграє роль у дестабілізації та розриві бляшки. У пацієнтів з інфарктом міокарда (ST-elevation myocardial infarction (STEMI)) зміни рівня вісфатину в сироватці крові є аналогічними динаміці змін сироваткового тропоніну, що робить можливим потенційне використання вісфатину для ранньої діагностики STEMI [49].

Судинні ефекти вісфатину. Щодо судин описано такі напрямки впливу вісфатину: регуляція судинного тону, вплив на метаболічні процеси та механізми розвитку запальної реакції судинної стінки.

1. Роль вісфатину в регуляції судинного тону. Вплив вісфатину на систему вазоконстрикторів/вазодилітаторів неоднозначний. В одних дослідженнях доведено його проконтракційний ефект, тоді як в інших описано вазодилітуючу дію вісфатину, яка реалізується через вплив на активність ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [3]. Окремі експериментальні дослідження демонструють суперечливі дані щодо впливу вісфатину на функціональний стан судин. Так, вісфатин зменшує ацетилхолін-індуковану релаксацію артерій резистивного типу та водночас не впливає на норадреналін-індуковану вазоконстрикцію. Описаний ефект нівелюється інгібітором вісфатину FK866 [2].

2. Роль вісфатину в розвитку запальної реакції судинної стінки. На клітини ендотелію вісфатин чинить прозапальний ефект, який за сучасними науковими даними реалізується через систему фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K), ядерний фактор кВ активованих В-лімфоцитів (NF-кВ), перетворювачі сигналів і активатори транскрипції (STAT), позаклітинні сигнал-регульовані кінази (ERKs) та Toll-подібні рецептори (TLRs) [21, 40, 48]. Вісфатин є прововувальним чинником розвитку персистоючого судинного запалення через активацію синтезу та секреції прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8) мононуклеарами та активацію проліферації моноцитів [27].

3. Вплив вісфатину на метаболічні процеси клітин су-

динної стінки. Вісфатин здійснює проліферативний вплив на гладком'язові клітини судинної стінки (growth-promoting factor for VSMCs), чим забезпечує проангіогенний ефект [32]. Вісфатин стимулює захоплення глюкози клітинами мезангію, чинить на них фібротичний вплив, активує білки системи RAS (rat sarcoma virus proteins - сімейство ГТФ-аз, які залучені до системи клітинної сигнальної трансмісії) [1]. Вісфатин шляхом активації фактора транскрипції NF-кВ посилює експресію адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1, E-селектину), які відіграють головну роль в процесі міграції лейкоцитів та формуванні ранніх проатеросклеротичних змін інтими судин [18]. Вісфатин впливає на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи: дозозалежно підвищує рівень реніну, ангіотензиногену, ангіотензину I та II в культурі мезангіальних клітин щурів [19]. Активація iNampt індукуює старіння ендотеліоцитів [32], а гіпервісфатинемія спостерігається у пацієнтів з цереброваскулярною патологією [28]. Існують дані щодо використання рівня сироваткового вісфатину як маркера субклінічного атеросклерозу [30].

Вісфатин та система H_2S . В останні роки встановлено, що при ожирінні відбуваються різноспрямовані зміни в продукції ендogenous гідроген сульфід (H_2S), який виступає мультифункціональним регулятором судинного тону, імунної системи та метаболічних процесів. H_2S продукується ендотеліоцитами, кардіоміоцитами, нейронами, гепатоцитами та адипоцитами периваскулярної жирової тканини [8, 14]. Існують дані, що плазматичний рівень H_2S в осіб з ожирінням зростає, що позитивно корелює з ІМТ [15]. За іншими даними, органна продукція H_2S при ожирінні пригнічується, що підвищує ризик серцево-судинної патології та нефропатії [8, 45]. Цікавим є факт зв'язку дисфункції периваскулярної жирової тканини із сигнальною системою H_2S . Зокрема, відомо, що H_2S здатний регулювати продукцію прозапального адіпокіну TNF-альфа (TNF- α) [8], але його зв'язок з іншими адіпокінами не визначений. Вивчення потенційного впливу H_2S на продукцію адіпокінів (зокрема, вісфатину) становить науковий інтерес та обґрунтовує актуальність подальших досліджень з цієї тематики.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У патогенезі ожиріння важливу роль відіграють вісфатин та гідроген сульфід, які впливають на ліпогенез, тонус судинної стінки, процеси запалення, апоптозу, ангіогенезу, визначаючи адаптивний потенціал серцево-судинної системи. Судинні та імунomodulatory ефекти вісфатину і H_2S є різноспрямованими, а зв'язок гідроген сульфід з вісфатином досі невідомий.

Імовірно, що модулятори обміну H_2S здатні коригувати продукцію вісфатину при ожирінні, а отже, запобігти розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи, проте це питання потребує подальшого вивчення.

Список посилань - References

- [1] Abdalla, M. M. I. (2022). Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World Journal of Clinical Cases*, 10(30), 10840-10851. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10840>
- [2] Akcabag, E., Bayram, Z., Kucukcetin, I. O., Uzun, G., Ozdem, S., & Ozdem, S. S. (2021). Functional effects of visfatin in isolated rat mesenteric small resistance arteries. *European Journal of Pharmacology*, (908), 174333. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174333>
- [3] Ahmed, A., Bibi, A., Valoti, M., & Fusi, F. (2023). Perivascular Adipose Tissue and Vascular Smooth Muscle Tone: Friends or Foes? *Cells*, 12(8), 1196. <https://doi.org/10.3390/cells12081196>
- [4] Anitha G., Sivakumar, J., & M, R. Khan. (2022). Circulating NAMPT/PBEF/Visfatin and its cardiometabolic risk in young obese adults. *Biomedicine*, 42(3), 452-456. <https://doi.org/10.51248/.v42i3.1451>
- [5] de Assis, G. G., & Murawska-Cialowicz, E. (2023). Exercise and Weight Management: The Role of Leptin - A Systematic Review and Update of Clinical Data from 2000-2022. *Journal of Clinical Medicine*, 12(13), 4490. <https://doi.org/10.3390/jcm12134490>
- [6] Audrito, V., Messana, V. G., & Deaglio, S. (2020). NAMPT and NAPRT: Two Metabolic Enzymes With Key Roles in Inflammation. *Frontiers in Oncology*, (10), 358 <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00358>
- [7] Bays, H. E., Bindlish, S., & Clayton, T. L. (2023). Obesity, diabetes mellitus, and cardiometabolic risk: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2023. *Obesity Pillars*, (5), 100056. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2023.100056>
- [8] Beltowski, J., & Wiorowski, K. (2022). Role of Hydrogen Sulfide and Polysulfides in the Regulation of Lipolysis in the Adipose Tissue: Possible Implications for the Pathogenesis of Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1346. <https://doi.org/10.3390/ijms23031346>
- [9] Castaneda, D., Gabani, M., Choi, S., Nguyen, Q. M., Chen, C., Mapara, A., ... & Kassan, M. (2019). Targeting Autophagy in Obesity-Associated Heart Disease. *Obesity*, 27(7), 1050-1058. <https://doi.org/10.1002/oby.22455>
- [10] Cheng, J.-X., & Yu, K. (2022). New Discovered Adipokines Associated with the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, (15), 2381-2389. <https://doi.org/10.2147/dms.s376163>
- [11] Choubey, M., & Bora, P. (2023). Emerging Role of Adiponectin/AdipoRs Signaling in Choroidal Neovascularization, Age-Related Macular Degeneration, and Diabetic Retinopathy. *Biomolecules*, 13(6), 982. <https://doi.org/10.3390/biom13060982>
- [12] Clemente-Suarez, V. J., Redondo-Florez, L., Beltran-Velasco, A. I., Martin-Rodriguez, A., Martinez-Guardado, I., Navarro-Jimenez, E., ... & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(5), 1290. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>
- [13] Colombo, G., Travelli, C., Porta, C., & Genazzani, A. A. (2022). Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase boosts IFN γ -induced macrophage polarization independently of TLR4. *iScience*, 25(4), 104147. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104147>
- [14] Comas, F., & Moreno-Navarrete, J. M. (2021). The Impact of H $_2$ S on Obesity-Associated Metabolic Disturbances. *Antioxidants*, 10(5), 633. <https://doi.org/10.3390/antiox10050633>
- [15] Comas, F., Latorre, J., Ortega, F., Amoriaga Rodriguez, M., Lluch, A., Sabater, M., ... & Moreno-Navarrete, J. M. (2021). Morbidly obese subjects show increased serum sulfide in proportion to fat mass. *International journal of obesity*, 45(2), 415-426. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00696-z>
- [16] Csige, I., Ujvarosy, D., Szabo, Z., Lorincz, I., Paragh, G., Harangi, M., & Somodi, S. (2018). The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2018/3407306>
- [17] Dakroub, A., A. Nasser, S., Younis, N., Bhagani, H., Al-Dhaheiri, Y., Pintus, G., ... & Eid, A. H. (2020). Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*, 9(11), 2444. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>
- [18] Dakroub, A., Nasser, S. A., Kobeissy, F., Yassine, H. M., Orekhov, A., Sharifi-Rad, J., ... & Eid, A. H. (2021). Visfatin: An emerging adipocytokine bridging the gap in the evolution of cardiovascular diseases. *Journal of Cellular Physiology*, 236(9), 6282-6296. <https://doi.org/10.1002/jcp.30345>
- [19] Das, U. N. (2016). Renin-angiotensin-aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome. *Journal of Translational Internal Medicine*, 4(2), 66-72. <https://doi.org/10.1515/jtlim-2016-0022>
- [20] Dugani, S. B., Moorthy, M. V., Li, C., Demler, O. V., Alsheikh-Ali, A. A., Ridker, P. M., ... & Mora, S. (2021). Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers With Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. *JAMA Cardiology*, 6(4), 437. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7073>
- [21] Erten, M. (2021). Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiologica Sin.*, (37), 464-472. [https://doi.org/10.6515%2FACS.202109_37\(5\).20210323B](https://doi.org/10.6515%2FACS.202109_37(5).20210323B)
- [22] Ferber, A., Greene, E., & Dridi, S. (2020). Hormonal regulation of visfatin gene in avian Leghorn male hepatoma (LMH) cells. *Comp. Biochem. Physiol. A: Molecular Integr. Physiol.*, (240), 110592. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.110592>
- [23] Fitch, A. K., & Bays, H. E. (2022). Obesity definition, diagnosis, bias, standard operating procedures (SOPs), and telehealth: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obesity Pillars*, 1, 100004. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2021.100004>
- [24] Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., ... & Shimomura, I. (2005). Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science*, 307(5708), 426-430. <https://doi.org/10.1126/science.1097243>
- [25] Galli, U., Colombo, G., Travelli, C., Tron, G. C., Genazzani, A. A., & Grolla, A. A. (2020). Recent Advances in NAMPT Inhibitors: A Novel Immunotherapeutic Strategy. *Frontiers in Pharmacology*, (11), 656. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00656>
- [26] Gasparini, M., Mazzola, F., Cuccioloni, M., Sorci, L., Audrito, V., Zamporini, F., ... & Raffaelli, N. (2022). Molecular insights into the interaction between human nicotinamide phosphoribosyltransferase and Toll-like receptor 4. *Journal of Biological Chemistry*, 298(3), 101669. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101669>
- [27] Heo, Y. J., Choi, S.-E., Jeon, J. Y., Han, S. J., Kim, D. J., Kang, Y., ... & Kim, H. J. (2019). Visfatin Induces Inflammation and Insulin Resistance via the NF- κ B and STAT3 Signaling Pathways in Hepatocytes. *Journal of Diabetes Research*, (2019), 4021623. <https://doi.org/10.1155/2019/4021623>
- [28] Ilhan, N., Susam, S., Canpolat, O., & Belhan, O. (2019). The emerging role of leptin, Adiponectin and Visfatin in Ischemic/Hemorrhagic stroke. *British Journal of Neurosurgery*, 33(5), 504-507. <https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1578862>
- [29] Irfan Younus, Shama Iqbal, Muhammad Shahid, & Hamid Hassan. (2023). Serum visfatin levels in obese and non-obese individuals; A comparative cross-sectional study. *The Professional Medical Journal*, 30(01), 40-44. <https://doi.org/10.29309/tpmj/2023.30.01.7169>
- [30] Karberg, K., Forbes, A., & Lember, M. (2023). Visfatin and Subclinical Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: Impact of Cardiovascular Drugs. *Medicina*, 59(7), 1324. <https://doi.org/>

- 10.3390/medicina59071324
- [31] Kim, J.-S., Kim, H. K., Kim, M., Jang, S., Cho, E., Mun, S.-J., ... & Yang, C.-S. (2022). Colon-Targeted eNAMPT-Specific Peptide Systems for Treatment of DSS-Induced Acute and Chronic Colitis in Mouse. *Antioxidants*, 11(12), 2376. <https://doi.org/10.3390/antiox11122376>
- [32] Luo, J., He, Z., Li, Q., Lv, M., Cai, Y., Ke, W., ... & Zhang, Z. (2023). Adipokines in atherosclerosis: unraveling complex roles. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, (10), 1235953. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1235953>
- [33] Mlyczynska, E., Zaobidna, E., Rytelawska, E., Dobrzyn, K., Kiezun, M., Kopij, G., ... & Rak, A. (2023). Expression and regulation of visfatin/NAMPT in the porcine corpus luteum during the estrous cycle and early pregnancy. *Animal Reproduction Science*, (250), 107212. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107212>
- [34] Munhoz, A. C., Serna, J. D. C., Vilas-Boas, E. A., da Silva, C. C. C., dos Santos, T. G., Mosele, F. C., ... & Kowaltowski, A. J. (2022). Adiponectin Reverses β -Cell Damage and Impaired Insulin Secretion Induced by Obesity. *Aging Cell*, 22(6), 13827. <https://doi.org/10.1101/2022.07.22.501128>
- [35] Noor Thair Tahir, Eiman, A. A., Abass, Israa Qusay Falih, & Hanan Ibrahim Abdulwahid. (2021). Visfatin as a Biomarker of Obesity in Iraqi Adolescents with Metabolic Syndrome. *Egyptian Journal of Chemistry*, 64(10), 5735-5740. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2021.73030.3619>
- [36] Pourvali-Talatappah, P., & Alipoor, E. (2019). Visfatin; a potential novel mediator of brown adipose tissue. *Obesity Medicine*, (15), 100122. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100122>
- [37] Rajh Hamza Al-Kraity, W., & Jawad, M. M. (2019). Assessment Of Visfatin Level In Patients With Coronary Heart Disease. *Journal of Physics: Conference Series*, 1294(6), 062033. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1294/6/062033>
- [38] Recinella, L., Orlando, G., Ferrante, C., Chiavaroli, A., Brunetti, L., & Leone, S. (2020). Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Physiology*, (11), 578966. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966>
- [39] Ren, J., Wu, N. N., Wang, S., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2021). Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiological Reviews*, 101(4), 1745-1807. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2020>
- [40] Romacho, T., Valencia, I., Ramos-Gonzalez, M., Vallejo, S., Lopez-Esteban, M., Lorenzo, O., ... & Sanchez-Ferrer, C. F. (2020). Visfatin/eNampt induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Scientific Reports*, 10(1), 5386. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62190-w>
- [41] Roy, P. K., Islam, J., & Lalhlenmawia, H. (2023). Prospects of potential adipokines as therapeutic agents in obesity-linked atherogenic dyslipidemia and insulin resistance. *The Egyptian Heart Journal*, 75(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00352-7>
- [42] Shen, C., Fang, R., Wang, J., Wu, N., Wang, S., Shu, T., ... & Chen, X. (2023). Visfatin aggravates transverse aortic constriction-induced cardiac remodelling by enhancing macrophage-mediated oxidative stress in mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 27(17), 2562-2571. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17854>
- [43] Ugur, K., Erman, F., Turcoglu, S., Y. Aydin, A., Aksoy, A., Lale, Z. K., ... & Ugur, R. F. (2022). Asprosin, visfatin and subfatin as new biomarkers of obesity and metabolic syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, (26), 2124-2133. DOI: 10.26355/eurev.202203_28360
- [44] Weschenfelder, C., Schaan de Quadros, A., Lorenzon dos Santos, J., Bueno Garofallo, S., & Marcadenti, A. (2020). Adipokines and Adipose Tissue-Related Metabolites, Nuts and Cardiovascular Disease. *Metabolites*, 10(1), 32. <https://doi.org/10.3390/metabo10010032>
- [45] Wu, X., Xu, M., Geng, M., Chen, S., Little, P. J., Xu, S., & Weng, J. (2023). Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 220. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01439-y>
- [46] Xu, F., Ning, X., Zhao, T., Lu, Q., & Chen, H. (2022). Visfatin is negatively associated with coronary artery lesions in subjects with impaired fasting glucose. *Open Medicine*, 17(1), 1405-1411. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0540>
- [47] Zhang, Z., Xiao, K., Wang, S., Ansari, A. R., Niu, X., Yang, W., ... & Song, H. (2022). Visfatin is a multifaceted molecule that exerts regulation effects on inflammation and apoptosis in RAW264.7 cells and mice immune organs. *Frontiers in Immunology*, 13, 1018973. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1018973>
- [48] Zheng, L.-Y., Xu, X., Wan, R.-H., Xia, S., Lu, J., & Huang, Q. (2019). Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes. *Diabetol. Metabolic Syndrome*, 11(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0455-5>
- [49] Zheng, M., Lu, N., Ren, M., & Chen, H. (2020). Visfatin associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1), 271. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01549-3>
- [50] Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Slezak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020). Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3570. <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>

INSIGHT ON VISFATIN AS CARDIOVASCULAR DYSFUNCTION METABOLIC FACTOR (LITERATURE REVIEW)

Zaichko N. V., Bobetska O. P.

Annotation. *Visfatin is now recognized as an integral representative of adipokines - bioregulators, predominately released by adipose tissue, that play a decisive role in paracrine and systemic regulation of different organs and systems activity. Visfatin exhibits a wide range of functions as a pro-inflammatory, immunomodulatory cytokine, hormone-like substance with insulin-mimetic properties. The dysregulation of visfatin synthesis has been implicated in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, however, the role of visfatin in cardiovascular dysfunction pathogenesis under the above mentioned conditions still remains in the dark. This review aims to provide a comprehensive overview of visfatin's role in the metabolism regulation under physiological conditions and in obesity, its impact on small signaling molecules production in cardiovascular system, unwind possible correlations with cardiovascular dysfunction, formulate potential trends and prospects of dysadipokinemia management. An information search was conducted in specialized scientific databases Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar with a depth of 5 years (2018-2023). Queries were made using the standardized keywords of the MeSH (Medical Subject Headings) database: visfatin (Nampt), obesity, hydrogen sulfide, homocysteine, cardiomyopathy. Publications containing the results of randomized controlled trials, meta-analyses, and original studies on the problem outlined above were selected for in-depth analysis. We assume that modulators of H₂S exchange are able to correct the production of visfatin in obesity and thus prevent the development of complications from the cardiovascular system, but this issue requires further study.*

Keywords: *visfatin, adipokines, hydrogen sulfide, dysadipokinemia, obesity, cardiovascular system.*