

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ОРЛОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. С. ТУРГЕНЕВА»

На правах рукописи



Кулакова Анастасия Сергеевна

**Особенности JAK/STAT и WNT сигналинга
у пациентов с различными фенотипами ожирения**

3.2.7. Иммунология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Снимщикова Ирина Анатольевна

Орел – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Эпидемиологические и иммунопатофизиологические аспекты ожирения	15
1.2. Роль JAK/STAT и WNT сигнальных систем при ожирении	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Клиническая характеристика пациентов	41
2.2. Клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования	44
2.3. Иммунологические методы исследования	45
2.4. Методы оценки качества жизни пациентов	45
2.5. Методы статистической обработки	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1. Результаты общеклинического обследования пациентов.....	48
3.2. Оценка факторов риска и качества жизни пациентов с различными фенотипами ожирения	54
3.3. Изучение роли белков STAT и SOCS в патогенезе ожирения	63
3.3.1. Исследование роли STAT 1,3,6 у пациентов с избыточной массой тела, метаболически здоровым и нездоровым ожирением	64
3.3.2. Изучение роли SOCS 1,3,6-белков при метаболически здоровом и нездоровом фенотипах ожирения	72
3.4. Исследование показателей морфогенных белков WNT сигнального пути у пациентов с избыточной массой тела, метаболически здоровым и нездоровым ожирением	79
3.4.1. Изучение роли β -катенина в патогенезе ожирения	80
3.4.2. Анализ содержания склеростина в сыворотке крови и его клинико-прогностическая значимость у пациентов с ожирением	83
3.4.3. Роль GSK-3 в WNT сигнальном пути при ожирении.....	87
3.4.4. Исследование роли DVL-1 у лиц с различными фенотипами ожирения	94
3.4.5. Роль морфогенного белка WIF-1 в метаболических нарушениях	97

3.5. Исследование цитокинового статуса у пациентов с избыточной массой тела и различными фенотипами ожирения	100
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОМАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ВЫВОДЫ	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	139
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ А	176
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	179

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ожирение является одной из глобальных проблем современного общества, что обусловлено его распространенностью и высоким риском развития коморбидной патологии, включая ИБС (ишемическая болезнь сердца), гипертоническую болезнь, СД (сахарный диабет) и др., приводящих к снижению качества и продолжительности жизни [2, 6, 11, 32, 33]. В соответствии с официальной статистикой Министерства здравоохранения РФ на 2024 г. в Российской Федерации 27% населения (около 40 млн. человек) страдают ожирением. По прогнозу World Obesity Federation к 2035 году число взрослых с ожирением в мире достигнет 1,53 миллиарда человек [33], что свидетельствует об актуальности и нерешенности проблемы, демонстрируя необходимость смены парадигмы в существующем подходе к борьбе с ожирением.

Достижения в области изучения фундаментальных основ взаимодействия иммунитета и метаболизма позволили расширить понимание патофизиологических механизмов ожирения и сформулировать концепцию иммунометаболизма [138, 178, 196, 287], согласно которой, ожирение позиционируется как хронический воспалительный процесс низкой степени активности с метаболической дисрегуляцией (метавоспаление).

К настоящему времени определены ключевые фенотипы ожирения, учитывающие имеющиеся метаболические нарушения и факторы кардиометаболического риска. К ним относятся метаболически здоровое ожирение – МЗО и метаболически нездоровое ожирение – МНЗО [81, 187, 194, 254]. Вместе с тем, сегодня отсутствует консенсус и единые критерии по оценке субклинического воспаления, не определены детерминанты иммунометаболического профилирования при различных фенотипах ожирения, а данные о молекулярных механизмах, опосредующих развитие метавоспаления,

несмотря на многочисленность, достаточно противоречивы и нуждаются в уточнении.

Исследование JAK/STAT (янус-киназа/сигнальный преобразователь и активатор транскрипции) и WNT (ген Wingless дрозофилы + онкоген int) сигналинга является одним из перспективных направлений изучения иммунопатогенеза воспалительных заболеваний, вовлеченных в патогенез ожирения [58, 89, 110, 256]. Вместе с тем, роль компонентов JAK/STAT и WNT сигнальных путей, а также механизмы их негативного и позитивного регуляторного контроля при различных фенотипах ожирения практически не изучены и являются предметом дискуссий.

Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения иммунопатофизиологических механизмов, вовлеченных в процесс метавоспаления при ожирении, с расширением панели определяемых биомаркеров, что позволит улучшить прогностическую стратификацию и раннее выявление пациентов с высоким риском развития метаболических нарушений и ассоциированных с ними патологических состояний.

Степень разработанности темы исследования

Проведенные в РФ эпидемиологические исследования выявили широкую распространенность ожирения в совокупности с факторами риска (ФР) хронических заболеваний в различных регионах РФ [5], но в Брянской области подобные исследования не проводились. Это требует дополнительного изучения ФР, а также качества жизни (КЖ) пациентов с ожирением на региональном уровне.

В настоящее время ожирение активно изучается как мультифакторная патология [198, 203], однако иммунометаболические аспекты и патофизиология метавоспаления при различных фенотипах ожирения требуют дополнительных исследований.

Под фенотипами ожирения чаще всего подразумевается метаболически здоровое ожирение и метаболически нездоровое ожирение [3, 80, 184, 198]. Тем не менее, в настоящее время вопрос классификации фенотипов остается открытым, так как учитываются только кардиометаболические риски.

Зарубежными и отечественными учёными активно исследуется наличие взаимосвязи избыточного количества жировой ткани (ЖТ) в организме с изменениями в системе иммунного реагирования [67, 110]. Однако, несмотря на наличие экспериментальных и клинических исследований [230, 277, 280], направленных на выяснение патофизиологических механизмов ожирения, роль белков STAT, SOCS (супрессор цитокиновой сигнализации) и компонентов WNT сигнальной системы в иммунном ответе организма в условиях метаболических нарушений, сопровождающих ожирение, до конца не выяснена. Стоит отметить, что ведущая часть исследований выполнена на моделях животных и имеет противоречивые результаты [125, 128, 134, 241, 251].

В настоящее время имеются исследования о роли системы цитокинов в воспалительных реакциях [167, 233], происходящих в организме при ожирении, однако практически нет работ, изучающих уровни цитокинов у людей с различными фенотипами ожирения. Поэтому требуется проведение исследований с использованием комплексных методик, включающих одновременное изучение различных показателей с целью расширения имеющихся знаний о фенотипах ожирения и их дальнейшего применения в осуществлении патогенетически обоснованных подходов к профилактике и лечению ожирения.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: провести комплексную оценку клинико-лабораторных показателей метаболических нарушений и установить их прогностическую значимость у пациентов с различными фенотипами ожирения.

Задачи исследования:

1. Осуществить клинико-эпидемиологический анализ распространённости ожирения, комплексную оценку факторов риска, анализ КЖ и сопутствующих заболеваний у пациентов с различными фенотипами ожирения, проживающих на территории Брянской области.
2. Провести исследование уровней сывороточных белков систем JAK/STAT (STAT 1, STAT 3, STAT 6) и SOCS (SOCS 1, SOCS 3, SOCS 6), оценить их диагностическую и прогностическую значимость у пациентов с избыточной массой тела, метаболически здоровым и нездоровым ожирением в сравнении со здоровыми лицами. Установить взаимосвязь уровня данных протеинов с клинико-лабораторными показателями пациентов.
3. Исследовать содержание морфогенных белков WNT сигнального пути (β -катенина, склеростина GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1, DVL-1) в сыворотке крови пациентов с ожирением, избыточной массой тела (далее – ИЗМТ) и здоровых лиц (ЗД), установить взаимосвязь уровня белков WNT сигналинга с клинико-лабораторными данными пациентов с различными фенотипами ожирения.
4. Определить особенности цитокинового статуса пациентов с ИЗМТ, метаболически здоровым и нездоровым ожирением в сравнении с ЗД, провести анализ взаимосвязи сывороточных уровней ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10, индекса ИЛ-6/ИЛ-10 с показателями JAK/STAT, SOCS, WNT систем и клинико-лабораторными данными.
5. Разработать модель прогнозирования риска развития у пациентов метаболических нарушений с использованием современных методов математического моделирования.

Научная новизна

Изучена региональная распространенность, структура и факторы риска ожирения в Брянской области за период с 2016 по 2023 гг.; проведена

сравнительная оценка КЖ пациентов с метаболически здоровым и нездоровым ожирением.

Впервые изучены особенности продукции белков JAK/STAT сигнального пути (STAT 1,3,6) и ингибиторов цитокиновой сигнализации (SOCS 1,3,6) у пациентов с различными фенотипами ожирения, которые расширяют представление об патофизиологических механизмах, вовлечённых в процесс иммунометаболических нарушений.

Получены новые данные о роли основных морфогенных белков WNT сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1, DVL-1) в патогенезе метаболически здорового и нездорового фенотипов ожирения.

Определен характер взаимосвязей параметров цитокинового статуса пациентов с МЗО и МНЗО с показателями JAK/STAT, SOCS и WNT систем; установлена диагностическая значимость цитокинового индекса ИЛ-6/ИЛ-10, STAT 1, склеростина, GSK-3 α в качестве дополнительных биомаркеров оценки выраженности метаболических нарушений.

Впервые разработана прикладная компьютерная программа «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023616758) для прогнозирования у пациентов вероятности развития метаболической дисфункции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные об изменении продукции белков JAK / STAT сигнального пути (STAT 1,3,6), супрессоров цитокиновой сигнализации (SOCS 1,3,6), а также агонистов и антагонистов WNT сигналинга (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1 и DVL-1), которые позволили расширить представление о молекулярных механизмах метавоспаления при различных фенотипах ожирения.

Определена диагностическая информативность исследования сывороточных концентраций STAT 1, склеростина и GSK-3 α , цитокинового индекса ИЛ-6/ИЛ-

10, установлены их пороговые значения при использовании в качестве дополнительных биомаркеров ранних иммунометаболических нарушений.

Выявлены распространенность, гендерные особенности и сопутствующие нозологии у лиц с различными фенотипами ожирения, проживающих на территории Брянской области. Установлена высокая значимость популяционных ФР (малоподвижный образ жизни, нерациональное питание) в комплексной оценке качества жизни пациентов с МЗО и МНЗО.

Методом многофакторного анализа построена модель оценки прогностической значимости биомаркеров метаболических нарушений и разработана прикладная компьютерная программа «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений».

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач был проведен ретроспективный анализ историй болезни, амбулаторных карт пациентов, проходивших лечение в ООО Медицинский центр «Мой доктор» и ГАУЗ «Брянская областная больница №1», материалов отчетности Департамента здравоохранения Брянской области, Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», проспективно обследованы пациенты с ИЗМТ и ожирением с использованием общеклинических (с оценкой антропометрических параметров), лабораторных (с проведением общеклинического, биохимического анализа крови), инструментальных (с проведением УЗИ ОБП, ЭКГ, ФГДС), иммунологических методов исследования, проведена оценка КЖ и ФР ожирения. Обработка результатов осуществлялась с применением методов статистического анализа и машинного обучения. Работа выполнена в соответствии со стандартами клинической практики и соблюдением этических принципов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах проводимого исследования, начиная с анализа источников литературы, постановки задач, разработки дизайна и протокола исследования. Соискатель лично участвовал в обсуждении результатов, обосновании и формулировке выводов. Автор принимал активное участие в процессе внедрения в практику основных результатов диссертационного исследования, самостоятельно выполнял все иммунологические и экспериментальные исследования, а также анализ и статистическую обработку результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Для Брянского региона характерна высокая распространенность традиционных ФР развития ожирения, а также гендерные особенности у лиц с различными фенотипами ожирения.

2. Одним из иммунопатофизиологических механизмов развития субклинического воспаления при ожирении является дисбаланс белков STAT 1, STAT 3, STAT 6 и супрессоров цитокиновой сигнализации SOCS 1, SOCS 3, SOCS 6, уровень которых варьирует в зависимости от фенотипа и степени ожирения.

3. Значимым фактором иммунометаболических нарушений у лиц с различными фенотипами ожирения является установленная аберрантная продукция агонистов и антагонистов WNT сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1, DVL-1).

4. Пациенты с метаболически здоровым и нездоровым фенотипами ожирения, по сравнению с ЗД и лицами с ИЗМТ, характеризуются значительно более выраженными изменениями цитокинового статуса, включая повышение сывороточных концентраций ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10 и цитокинового индекса (ЦИ), что сопровождается нарушениями продукции компонентов

JAK/STAT- и WNT сигналинга и может служить дополнительным критерием субклинического воспаления.

5. Разработанная математическая модель и прикладная компьютерная программа «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений» позволяют выявлять лиц с высокой вероятностью метаболической дисфункции до наступления клинических проявлений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.7. Иммунология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования по данной специальности, конкретно пунктам 5 и 6 паспорта «Иммунология».

Степень достоверности и апробация результатов

Выводы и практические рекомендации основаны на результатах исследования, отражают поставленные цели и задачи. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается достаточным объемом и применением широкого спектра высокоинформативных клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических методов исследования. Анализ полученных результатов выполнен с помощью современной компьютерной программы для статистической обработки данных StatTech (разработчик - ООО "Статтех", Россия) в версиях v. 2.8.5, 2020; 4.7.0, 2024 гг.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены и докладывались на международных, всероссийских научно-методических и научно-практических конференциях и симпозиумах: IV Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины в современных условиях», г. Санкт-Петербург, 2019; Всероссийская юбилейная научно-

практическая конференция с международным участием, посвящённая 100-летию ОГУ им. И. С. Тургенева и 20-летию Медицинского института «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику», г. Орел, 2019; International Scientific Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», Beijing (China), 2020; IV Всероссийская дистанционная научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая 85-летию Курского государственного медицинского университета и 75-летию Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. «Фармакология разных стран», Курск, 2020; Межрегиональная научно-практическая конференции «Клинические лабораторные исследования: современные стандарты, перспективы развития, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Рязань, 2020; Научно-практическая конференция «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику», ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет», Орел, 2021; XIII Всемирный конгресс по астме, аллергии и иммунопатологии. III Международный конгресс по молекулярной аллергологии, Москва, 2021; XXIII Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» "COVID-19" Вчера-Сегодня-Завтра (медико-социальная проблема), Москва, 2021; XVII Всероссийская конференция с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске», Челябинск, 2022; XXV Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» "Динамика развития здравоохранения и образования в России в современных условиях" (Медико-социальные и психологические аспекты), Москва, 2023; V Медицинский форум «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи. Тургеневские встречи», посвящённый 25-летию медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева», Орел, 2024; IV Международная конференция «Врач-Пациент – Общество: иммунология, физиология, генетика, биоинформатика и общественное здоровье», приуроченная к 300-летию Российской академии наук, Екатеринбург, 2024.

Диссертационная работа была апробирована на межкафедральном заседании Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С.Тургенева» Министерства науки и высшего образования РФ, протокол №2 от «11» сентября 2024 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 21 работа, среди которых 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus; 3 - иные публикации по результатам исследования, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции); 1 монография.

Реализация результатов работы

Результаты научных исследований были внедрены в лечебно-профилактическую работу ООО Медицинский центр «Мой доктор» г. Брянска, ООО «Клиника Прайм Медикал» г. Брянска, БУЗ Орловской области «Поликлиника № 1», ЧУЗ «РЖД – Медицина» г. Орла, а также в учебный процесс кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет МЗ РФ».

Связь с научно-исследовательской работой университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева» (номер государственного учета научно-исследовательской работы 123062000038-9) в рамках государственного задания № 075-00196-24-02 на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов от 01.04.2024 г., проект № FSGN-2024-0007 (1023110800218-7-3.2.4;3.1.3;2.6.1).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах компьютерного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы и приложений, иллюстрирована 37 рисунками и 20 таблицами. Библиографический указатель включает 291 источник, из которых 233 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические и иммунопатофизиологические аспекты ожирения

Ожирение, определяемое Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как «хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме», представляет собой растущую угрозу общественному здоровью и благополучию как один из основных факторов глобального бремени хронических заболеваний и инвалидности. Проблема не теряет актуальности в течение последних десятилетий, так как количество людей, страдающих ожирением, во всем мире неуклонно растет [30, 43, 48, 137].

Распространенность ожирения за последние годы в большинстве стран мира достигла эпидемических показателей [32, 41, 194]. По данным ВОЗ, в 2022 году в мире более 2,5 млрд взрослых старше 18 лет имеют избыточный вес, из них свыше 890 млн страдают ожирением [33]. Россия входит в число стран, лидирующих в мире по ожирению, затрагивающему практически все возрастные и социально-экономические группы. Согласно данным официальной статистики в Российской Федерации количество пациентов с ожирением в 2023 году по сравнению с 2020 г. выросло на 16,5% [10, 33].

Значительное влияние на распространенность ожирения оказывают различные ФР, ввиду чего проводятся многочисленные исследования [32, 33, 34] по их детальному изучению с целью выявления возможностей воздействия и управления контролируемыми (модифицируемыми) ФР для предотвращения развития ожирения и опосредованных им патологических состояний. По данным литературы последних лет основными ФР развития ожирения в мире являются психологические и поведенческие факторы: гиподинамия [141, 143, 160], алкоголь, курение [118, 210, 252], стрессы [119], особенности питания (жирная, мучная и сладкая пища, переедание, фастфуд, нерегулярный прием пищи) [55, 116, 118, 160], демографические (пол, возраст, этническая принадлежность) [141,

201], социально-экономические (образование, социальное и семейное положение) [8, 119, 141, 201], которые, как правило, действуют сочетанно. Также в числе часто встречаемых ФР развития избыточного веса и ожирения отмечают генетические факторы, хронические заболевания, дисбаланс гормонов, прием медикаментов, нарушение сна и др. [59, 73, 118, 119].

Несмотря на многочисленность исследований по изучению ФР ожирения в различных регионах РФ [2, 5, 19, 31, 32, 47], до настоящего времени нет однозначного понимания о территориальных, гендерных особенностях распространенности ведущих факторов риска как в Центральном федеральном округе Российской Федерации (ЦФО), так и в Брянской области в частности.

В 2018 г. группой отечественных ученых (Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др.) проведен анализ данных ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), изучающее распространенность ожирения и его взаимосвязь с ФР неинфекционных заболеваний среди населения некоторых регионов России [32]. Приведенный авторами анализ результатов 21768 обследованных показал, что среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $27,6 \text{ кг/м}^2$ (при норме до $24,9 \text{ кг/м}^2$) без учета гендерных различий, а распространенность ожирения с возрастом линейно увеличивается как среди мужчин с 14,3% до 36,3%, так и среди женщин с 10,7% до 52,3%. Кроме того, была продемонстрирована тесная связь ожирения со злоупотреблением алкоголя, повышенным уровнем глюкозы, нарушениями липидного обмена и артериальной гипертензией (АГ) [32]. Однако стоит отметить, что в исследовании принимали участие жители в возрасте 25-64 лет лишь из 13 регионов РФ, среди которых только 2 региона ЦФО. Брянская область не была включена в исследование, что обосновывает необходимость продолжения проведения аналогичных работ с учетом географических и национальных особенностей регионов РФ.

В последние годы в медицинской литературе появились исследования [2, 23, 53], демонстрирующие важность КЖ пациентов, страдающих ИЗМТ и ожирением, по данным которых, КЖ лиц с ожирением ниже, чем у ЗД. Однако,

для его оценки наиболее часто используется унифицированный опросник SF-36 [234], разработанный для оценки КЖ при любой нозологии, без учета особенностей людей, страдающих ожирением, что не позволяет полностью полагаться на данные, полученные в результате использования опросника SF-36.

В многочисленных научных публикациях продемонстрирована взаимосвязь ожирения и высокого риска метаболических нарушений (инсулинорезистентность, дислипидемия и др.), которые, чаще всего, сопровождаются ассоциированными с ними заболеваниями [11, 35, 110, 152, 203]. Однако, ожирению не всегда сопутствуют метаболические нарушения, поэтому было выделено два фенотипа: «метаболически здоровое ожирение» и «метаболически нездоровое ожирение» [3, 10, 11, 58, 81, 182, 184, 187, 198].

Согласно литературным данным, можно сделать вывод, что «МЗО не является стабильным фенотипом, а представляет собой ряд непрерывных ассоциаций между ожирением и дисфункциональными метаболическими, воспалительными и иммунными процессами, а пациенты с МЗО в долгосрочной перспективе имеют высокий риск развития кардиометаболических заболеваний» [58].

В настоящее время в мире не существует единых дефиниций МЗО и МНЗО. В большинстве работ отечественных и зарубежных исследователей [3, 80, 184, 198, 203, 255] критерием МЗО является наличие ожирения (с учетом показателей ИМТ и / или окружности талии) и не более одного дополнительного критерия метаболического синдрома. Однако согласно программе Европейских экспертов «Healthy Obesity Project», разработанной в 2013 г., «к метаболически здоровым относятся лица, имеющие ИМТ ≥ 30 кг/м² и не имеющие ни одного проявления метаболического синдрома».

Учитывая, что сегодня единой классификации МЗО и МНЗО не существует, для выделения группы МЗО исследователи используют различные классификаторы. Так, некоторые авторы в своих работах для выделения группы МЗО используют одновременно 3 варианта критериев: с учетом индекса инсулинорезистентности (НОМА), наличием не более одного критерия

метаболического синдрома или отсутствием критериев метаболического синдрома [45]. В рутинной врачебной практике РФ применяются коды диагнозов согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), в которых на данный момент нет разделения ожирения на фенотипы [29]. Согласно рекомендациям «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» «к группе «метаболически здорового ожирения», как правило, относят лиц, «имеющих помимо ожирения не более одного дополнительного ассоциированного патологического состояния на фоне нормальной чувствительности тканей к инсулину» [6].

Действующие в настоящее время рекомендации «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство», 2022 г. [41], рассматривают МЗО «как переходную фазу к кардиометаболическим осложнениям, а метаболически здоровых пациентов с ожирением как не имеющих «в определенный период обследования развернутых метаболических изменений и сердечно-сосудистых осложнений». Также отмечается, что до сих пор нет точных унифицированных критериев МЗО.

Таким образом, субъекты с ожирением представляют собой фенотипически неоднородную группу, и значимое влияние на клинические исходы оказывает наличие или отсутствие у человека с ожирением факторов кардиометаболического риска.

Несмотря на изучение и попытки решения данной проблемы, число лиц с ожирением продолжает увеличиваться, а стратегии, направленные на повышение физической активности, и различные диеты не показали достаточной эффективности в борьбе с ожирением. Это обосновывает важность углубленного изучения его патогенетических механизмов и актуальность поиска новых путей борьбы с избыточным весом и ожирением.

Многочисленные исследования последних десятилетий позволили значительно расширить представление о ЖТ, присутствующей в организме в виде трех компартментов (белой, бурой и бежевой) и позиционируемой как отдельный

орган, выполняющий метаболическую, эндокринную и иммунную функции [124, 144, 179, 191, 206, 219]. Было показано, что ЖТ, помимо классических клеток – адипоцитов, содержит почти все типы клеток врожденного и адаптивного иммунитета, включая Т-, В-лимфоциты, ILCs (врожденные лимфоидные клетки), макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и др., которые, с одной стороны, обеспечивают поддержание гомеостаза, с другой – индуцируют развитие воспаления [72, 215, 166, 169, 172, 246].

Ключевую роль в дисфункции ЖТ и реализации воспалительного процесса играют инфильтрирующие ее М1 (провоспалительные) и М2 (противовоспалительные) макрофаги [44]. Известно, что М1 макрофаги продуцируют широкий спектр воспалительных медиаторов, среди которых цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-6, ИЛ-17 и др.), активные формы кислорода и азота, С-реактивный белок [13,79]. Наряду с этим, последние годы ознаменовались активным изучением М2 макрофагов, для которых характерен синтез противовоспалительных цитокинов и факторов роста (ИЛ-10, ИЛ-4, ТФР- β (трансформирующий фактор роста бета и др.) [175]. При этом «М1 макрофаги не только индуцируют воспаление, но и способствуют развитию резистентности к инсулину, в то время как М2, проявляя противовоспалительную активность, участвуют в ремоделировании ЖТ и повышают чувствительность клеток к инсулину» [186].

Заслуживают внимания сведения о том, что у лиц с нормальной массой тела в ЖТ преобладают клетки с противовоспалительным фенотипом (М2 макрофаги, регуляторные Т-клетки, ILC2 (лимфоидные клетки врожденного иммунитета) и др.) [178]. При ожирении профиль иммуноцитов ЖТ смещается в сторону провоспалительного типа с увеличением как числа М1 макрофагов (свыше 50%), так и количества нейтрофилов, Т-хелперов 17 и др. [44, 170]. Наблюдающаяся при ожирении гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, секретирующих различные провоспалительные адипокины (лептин, адипонектин, висфатин, резистин, апелин и ингибитор активатора плазминогена типа 1), приводит к

дополнительному сдвигу поляризации макрофагов с M2 на M1 фенотип [54, 61, 111, 132, 223].

Механизмы, лежащие в основе неспособности M1 макрофагов при ожирении переключаться на противовоспалительный фенотип M2, как показывают исследования [28, 50], могут быть связаны с дисрегуляцией продукции специализированных про-разрешающих клеточных сигнальных молекул (резольвины, протектины и др.), многие из которых являются метаболитами жирных кислот и, как предполагается, оказывают противовоспалительное действие.

Несмотря на многочисленные публикации о дисфункции ЖТ при ожирении [44, 61, 79, 98, 132, 215, 223, 246], многие вопросы, связанные с индукцией воспаления и поствоспалительным ремоделированием ЖТ остаются дискуссионными. Пониманию патофизиологических основ ожирения способствовали достижения в изучении молекулярных и клеточных основ взаимодействия иммунитета и метаболизма, что в совокупности позволило сформулировать концепцию иммунометаболизма. В настоящее время регуляторные механизмы, участвующие в метаболической адаптации иммунных клеток, сигнальная роль метаболитов как во врожденной, так и адаптивной иммунной системе, и то, как иммунная система регулирует метаболизм, активно изучаются [41, 50, 90, 203, 255].

Современные исследования показали, что «ожирение представляет собой хронический воспалительный процесс низкой степени активности с метаболической дисфункцией, определяемый как метавоспаление» [58].

Ключевыми триггерами метавоспаления при ожирении являются адипоцитарный стресс, клеточная гипоксия, стресс эндоплазматического ретикулума, а также избыточное содержание свободных жирных кислот, окисленных липопротеинов низкой плотности, метаболитов холестерина, которые, выступая в роли DAMP (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями), взаимодействуют с клеточными PRR-рецепторами (рецепторы распознавания образов) и индуцируют активацию провоспалительных

мультифункциональных сигнальных путей (NF-κB и др.) с выработкой каскада воспалительных медиаторов (ИЛ-1β, ИЛ-18 и др.), что в итоге приводит к метаболически-индуцированной иммунной дисрегуляции [44, 50, 65, 115, 167, 285].

Тем не менее, многочисленные пробелы в вопросах иммунопатогенеза метавоспаления, в том числе малочисленность и противоречивость данных о транс-сигналинге в регуляции адипогенеза [42, 44, 59, 79], продолжают ограничивать наше понимание взаимодействия между иммунной системой и метаболизмом и требуют дальнейшего изучения.

1.2. Роль JAK/STAT и WNT сигнальных систем при ожирении

В последние годы в литературе увеличивается количество сообщений о непосредственном участии различных сигнальных путей в патогенезе ожирения [106, 161, 177]. Среди внутриклеточных сигнальных путей, которые вносят вклад в ключевые аспекты патогенеза ожирения, выделяют MAPK (митоген активируемая протеинкиназа) [161, 236]; AMPK (активированная протеинкиназа) [106]; TGF-β (трансформирующий фактор роста бета) [177, 288]; PI3K/AKT/mTOR (фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназа AKT и мишень рапамицина) [60, 177, 236].

Несмотря на многочисленность работ по изучению сигнальной трансдукции [60, 106, 161, 177, 236, 288], наименее исследованными из задействованных в патофизиологии ожирения являются JAK/STAT и WNT сигнальные пути. Большая часть работ, посвященных JAK/STAT сигналингу, относится к его роли в таких патологиях, как онкология [85, 159], аутоимунные заболевания [85], бронхиальная астма [1], туберкулез [99], атеросклероз [128, 264, 267], СД [164, 180, 249] и др. Публикации о роли передачи сигналов JAK/STAT и WNT сигнальных путей при ожирении в научной литературе немногочисленны, а исследования выполнены преимущественно на экспериментальных моделях [67, 82, 88, 266]. При этом, в разрезе различных фенотипов ожирения работы по изучению JAK/STAT и WNT

сигналинга отсутствуют, что обосновывает необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Известно, что путь JAK/STAT является одним из основных внутриклеточных сигнальных путей и важным регулятором цитокинов, гормонов и факторов роста [110, 262]. В семействе JAK-киназ идентифицированы четыре члена (JAK 1-3 и Tyk2), имеющие гетерогенное сродство к различным рецепторным молекулам, и находящиеся в отсутствие индуцирующего стимула в неактивном состоянии [248, 250]. Белки STAT являются внутриклеточными факторами транскрипции и представлены семью протеинами (STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5a, STAT 5b и STAT 6) [110, 262]. Взаимодействие цитокина с отдельными рецепторными цепями сопровождается сборкой рецептора и активацией янус-киназ с формированием стыковочных сайтов для фосфорилирования STAT-белков, которые после фосфорилирования образуют димеры, транслоцируемые в ядро, и регулирующие транскрипцию генов-мишеней [250].

Исследования также показали, что JAK/STAT участвует в неклассической трансдукции сигнала, являющейся более сложной и в настоящее время недостаточно изученной [249, 250]. Кроме того, STAT также может быть активирован другими нерецепторными тирозинкиназами или непосредственно рецепторами, независимыми от JAK [192]. Это обуславливает сложность изучения данного сигнального пути. Важную роль в контексте изучения его роли при ожирении играют сведения, полученные в работах X. Li. и C. J. Easley, о том, что JAK/STAT может быть активирован лептином [171].

Хуе Wen с соавт. приводят данные о взаимодействии различных сигнальных путей при ожирении (MAPK, PI3K/AKT/mTOR, TGF- β , AMPK и др.), демонстрируя тот факт, что нарушение регуляции сигнального пути JAK/STAT способствует ожирению как напрямую, так и путем взаимодействия с другими сигнальными путями, включая MAPK и PI3K [236].

За последние два десятилетия была показана избирательность вовлечения сигнального пути JAK/STAT в регуляцию различных биологических процессов,

ассоциированных с ожирением, включая метаболизм липидов, глюкозы, секрецию адипокинов в ЖТ [82, 110, 250]. JAK и STAT могут модулировать как развитие, так и функцию зрелых адипоцитов [249]. Из семи членов семейства STAT четыре STAT экспрессируются в адипоцитах и регулируются во время адипогенеза (STAT 1,3,5A и 5B). Установлено, что они необходимы для развития и функционирования ЖТ [82, 110]. Анализ литературных источников показал, что одни из первых исследований в области JAK/STAT при ожирении, в основном были направлены на установление роли передачи сигналов JAK/STAT в адипогенезе [67, 249], тогда как более поздние экспериментальные работы дополнительно продемонстрировали роль данного сигнального пути в опосредовании воспаления ЖТ [248, 250].

Роль воспаления в качестве центрального звена патогенеза ожирения и его последствий подтверждается многими авторами [42, 138, 156, 178, 196, 224, 258]. На сегодняшний день накоплено большое количество сведений о дисбалансе маркеров воспаления, в частности, ФНО- α , ИЛ-1 α и β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18. Также активно изучается роль противовоспалительных/регуляторных цитокинов, таких, как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 у лиц с ожирением [4, 196, 224, 258].

Известно, что ИЛ-6 участвует в развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (СД2) путем нарушения передачи сигналов инсулина [90, 138], имеются сведения о тканеспецифическом влиянии ИЛ-6 на гомеостаз глюкозы [90, 160]. Однако исследования последних лет позволили расширить представление о роли ИЛ-6, как ключевом медиаторе воспаления при адипогенезе, в основном STAT 3 [110, 138]. Вместе с тем требуют изучения особенности ИЛ-6/STAT 3 транс-сигнализации в аспекте субклинического воспаления при различных фенотипах ожирения.

Доказано, что внутриклеточные сигналы от другого цитокина – ИЛ-10 реализуются также с участием JAK и STAT 3 [214]. ИЛ-10, как преимущественно противовоспалительный цитокин, играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза [52, 140]. Передача сигналов от ИЛ-10 осуществляется через гетеродимерный рецепторный комплекс, который состоит из IL-10R1 и IL-10R2 [15, 214]. В своих работах Р. Krishnamurthy с соавт. продемонстрировали, что

противовоспалительные свойства ИЛ-10 и его ингибирующее действие на каскад воспалительных цитокинов зависят от активации JAK1 и транскрипционного фактора STAT 3, фосфорилирование которых запускается образованием комплекса IL-10R1-IL-10-IL-10R2 [140].

В современной литературе существуют определенные разногласия относительно влияния белка STAT 3 на адипогенез. В работе A. J. Richard с соавт. показано, что STAT 3 активируется на ранней стадии адипогенеза и участвует в достижении максимальной дифференцировки адипоцитов [216]. Согласно другим источникам [87], потеря STAT3 в ЖТ приводит к значительному увеличению веса, ожирению и нарушению липолиза. Исследования D. W. Dodington с соавт. демонстрируют данные о том, что в печени из-за нарушения передачи сигналов ИЛ-6, дефицит STAT 3 приводит к инсулинорезистентности и повышенной экспрессии глюкогенных генов [110].

Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению функциональных характеристик STAT 3 при различных патологических процессах, его биологическая роль полностью не изучена [222, 235, 241, 249]. Возможно, это связано с неоднородностью данного активатора транскрипции, имеющего несколько изоформ (STAT 3 α , STAT 3 β , STAT 3 γ и STAT 3 δ), что определяет его плейотропные свойства [46, 204]. Тем не менее известно, что STAT 3 α опосредует провоспалительный ответ цитокина ИЛ-6, тогда как STAT 3 β подавляет синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) и активирует экспрессию некоторых противовоспалительных генов [204]. В целом, имеющиеся данные свидетельствуют, что STAT 3 способен модулировать адипогенез и необходим для гомеостаза массы тела [134], поэтому дальнейшее комплексное изучение STAT 3 у лиц с ожирением представляет практический интерес.

Известно, что адипоциты экспрессируют несколько рецепторов к цитокинам и гормонам, активирующим JAK/STAT, включая цитокины, действующие паракринным образом [64, 90, 249]. По данным различных авторов, STAT 1 может как способствовать липолизу в зрелых адипоцитах, так и индуцировать пролиферацию преадипоцитов и адипогенез [67, 235]. Так, согласно

исследованиям F.C. McGillicuddy с соавт. [180], интерферон гамма (ИФН- γ), идентифицированный как активатор STAT 1, может индуцировать передачу сигналов JAK1/STAT 1 в адипоцитах человека и способствовать развитию воспаления ЖТ и резистентности к инсулину.

Вместе с тем, по мнению J.R. Allison с соавт., STAT 1, возможно, не играет важной роли в дифференцировке адипоцитов и развитии ЖТ у людей с нормальной массой тела [67]. Однако в контексте ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, когда уровни ИФН- γ повышены в результате увеличения количества активированных ИФН- γ -продуцирующих иммунных клеток, инфильтрирующих висцеральную ЖТ, передача сигналов JAK/STAT 1 может играть ингибирующую роль в контроле дифференцировки адипоцитов [67, 197, 235].

В последние годы растет интерес к пониманию комбинационных взаимодействий различных STAT-белков. В работе A. Y. Madani с соавт. показано, что фосфорилирование STAT 1 и STAT 3 определяет их антагонистические функции в модуляции процессов липолиза и адипогенеза при ожирении [97, 235], что определяет целесообразность дальнейшего исследования JAK/STAT 1 и JAK/STAT 3 сигналинга в аспекте метавоспаления при ожирении.

Недавние исследования показали важность STAT 6 в поляризации Th2 – клеток с участием ИЛ-4/STAT 6-зависимых и -независимых сигналов [82]. Известно, что STAT6 в основном участвует в трансдукции сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13, индуцируя развитие макрофагов как M1, так и M2 фенотипа [242]. По последним сведениям, STAT 6, активируемый ИЛ-4, высоко экспрессируется как в преадипоцитах, так и в зрелых адипоцитах, но его роль в регуляции функции ЖТ остается дискуссионной [82, 90, 110]. В работе R. J. Allison с соавт. имеются данные, что нокаут STAT 6 у мышей приводит к инсулинорезистентности и стеатозу печени [67]. Показано, что STAT 6 играет определенную роль в регуляции гомеостаза липидов в печени [110, 243]. На животных моделях в гепатоцитах *in vitro* ИЛ-4/STAT 6-сигнальный путь уменьшал накопление триглицеридов [243]. Тем не менее, роль STAT 6 при избыточном накоплении

ЖТ, практически не изучалась, что открывает широкие возможности для дальнейших исследований.

В аспекте изучения сигнального пути JAK/STAT важным является понимание функции супрессоров цитокиновой сигнализации - Suppressor Of Cytokine Signalling (SOCS), являющихся классическими регуляторами обратной связи сигнального пути JAK/STAT [85, 103, 133, 239, 286]. Установлено, что SOCS могут как взаимодействовать с фосфорилированными JAK, подавляя их функцию, так и усиливать деградацию JAK и STAT белков [221].

Несмотря на то, что идентифицированы 8 SOCS-белков, специфичность их эффектов определяется различными цитокинами, а не строго определенными JAK и STAT протеинами, что позволяет регулировать антагонистические взаимодействия между цитокинами [238]. Анализ данных литературы показывает, что ведущая роль в регуляции иммунных реакций и развитии воспаления принадлежит SOCS 1 и SOCS 3 [238].

Вместе с тем, результаты исследований М. Fujimoto с соавт. [123] демонстрируют, что члены семейства SOCS, такие как SOCS 1, SOCS 3 и SOCS 6 участвуют в патогенезе метаболической дисфункции, в том числе, путем ингибирования инсулина через взаимодействие с инсулиновыми рецепторами. В экспериментальных моделях ожирения показана повышенная экспрессия SOCS1 и SOCS3 гепатоцитами, в то время как клетки, не имеющие SOCS 1 и SOCS 3, проявляют повышенную чувствительность к инсулину [123]. При этом, экспрессия белков SOCS практически отсутствует в покоящихся клетках, но быстро индуцируется в ответ на стимуляцию гормонами, цитокинами и факторами роста [96]. Значимая корреляция между экспрессией SOCS 3 и резистентностью к инсулину была продемонстрирована Р. Lebrun как у пациентов, так и в экспериментальных моделях *in vivo* [96]. Исследования В. Carow с соавт. [85] также показали, что утрата SOCS 3 в клетках печени способствует липогенезу, резистентности к инсулину и развитию ожирения. Модуляция экспрессии белков SOCS влияет на различные воспалительные каскады, регулирует баланс Th1/Th2, эффекты различных цитокинов [238].

В современной литературе активно дискутируются вопросы о том, что некоторые из цитокинов, вовлеченных в процесс инсулинорезистентности, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , повышают экспрессию SOCS 1 в тканях-мишенях. [237]. В свою очередь ИЛ-10 может подавлять ИФН-сигнал, инициируя синтез SOCS 3 [237, 238]. Кроме того, ингибирующее влияние ИФН- γ на сигнал ИЛ-4 реализуется через экспрессию SOCS 1, который блокирует активность STAT 6, управляющего поляризацией Th2 [237].

SOCS 3 в основном индуцируется цитокинами, которые активируют STAT 3, такими как ИЛ-6 и ИЛ-10. Как отмечалось, SOCS 3 играет важную роль в иммунных реакциях при воспалении путем отрицательной регуляции ИЛ-6, который действует через STAT 3 [158, 181, 237, 284].

Согласно данным Р. Lebrun с соавт. [96], циркулирующие уровни цитокинов, включая ИЛ-6 и ФНО- α , нарушают сигнализацию инсулина в периферических органах. При этом, ИЛ-6 способствует повышению уровня SOCS 3 в ЖТ, мышечных клетках и гепатоцитах [96].

В настоящее время, несмотря на активное изучение семейства белков-супрессоров цитокиновой сигнализации, SOCS 6 исследован недостаточно. SOCS 6 является белком, экспрессируемым в различных тканях, как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде [238, 240]. Работы N. N. Kabir с соавт. [240] демонстрируют, что в отличие от других SOCS белков, SOCS 6 в основном участвует в отрицательной регуляции передачи рецепторной тирозинкиназы и не взаимодействует с JAK 2. Кроме того, эффекты SOCS 6 связаны с негативной регуляцией STAT 3 [221, 237]. Имеются сведения, что SOCS 6 способен подавлять сигнализацию инсулина *in vitro* и *in vivo* [164]. Через связывание с членами семейства инсулиновых рецепторов (IRS-субстрат рецептора инсулина) SOCS 6 играет важную роль в регуляции роста и метаболизма. Так, на животных моделях показано, что потеря SOCS 6 сопровождается задержкой роста и снижением набора массы тела [164].

Таким образом, белки SOCS активно изучаются во многих патологических процессах, однако, основная масса исследований проводилась *in vitro* или на

животных моделях. Кроме того, до настоящего времени остается открытым вопрос, является ли аберрантная экспрессия SOCS причиной или следствием метаболических нарушений, что подчеркивает важную роль дальнейших исследований.

Также, несмотря на многочисленные исследования экспрессии STAT в различных органах и тканях, практически не изучался их уровень в сыворотке крови лиц, страдающих ИЗМТ и ожирением. Кроме того, научные работы неоднозначно трактуют особенности перекрестного взаимодействия отдельных компонентов JAK/STAT сигналинга при ожирении и отсутствуют данные об особенностях сигнальной трансдукции при различных фенотипах ожирения.

Учитывая гетерогенность патогенеза ожирения и его регуляцию различными сигнальными путями [102], представляет интерес изучить процесс их взаимосвязи, хотя в настоящее время имеются лишь единичные работы, посвященные этой теме [18, 257, 279]. В данном аспекте нам представляется важным изучение взаимодействия сигнальных путей JAK/STAT и «WNT, филогенетически древнего сигнального пути, который взаимодействует с различными иммунобиологическими процессами, включающими клеточную дифференцировку и пролиферацию, а также играет важную роль в метаболических процессах и адипогенезе» [39].

Известно, что WNT представляет собой совокупность сигнальных путей, активируемых семейством белков WNT. Это секретируемые лиганды, которые действуют паракринным образом, активируя различные сигнальные каскады внутри клеток-мишеней [102, 148, 155, 279, 291]. Согласно современным представлениям, «на сегодняшний день описано три сигнальных каскада, активируемых морфогенными белками семейства WNT: сигнальный путь с участием β -катенина – канонический, а также два неканонических: WNT/ Ca^{2+} и путь планарной клеточной полярности (PCP), не зависящих от β -катенина» [58].

Так, экспериментальные данные М. Т. Cantwell с соавт. [241] свидетельствуют о том, что в развитии коричневой жировой ткани вовлечены оба сигнальных пути - WNT/ β -катенин и JAK/STAT. Указано, что STAT 3 необходим

в течение периода индукции дифференцировки адипоцитов и его дефицит может быть восстановлен путем ингибирования канонического сигнального пути WNT или нокдауном β -катенина [241]. Делеция STAT 3 приводит к повышенной экспрессии лигандов WNT1, 3a и 10b в течение периода индукции, что потенциально объясняет повышенные уровни β -катенина, наблюдаемые в адипоцитах. Таким образом, путь β -катенина может регулировать STAT 3 зависимую дифференцировку преадипоцитов, предполагающую взаимодействие между сигнальными путями WNT/ β -катенин и JAK/STAT во время ранней стадии адипогенеза [241].

По мнению M. Larras [168], важную роль во взаимодействии путей JAK/STAT и WNT при ожирении играет киназа гликогенсинтазы 3 (GSK-3), которая дифференцированно активирует ряд транскрипционных факторов, среди которых, помимо β -катенина, присутствуют STAT 1 и STAT 3. По данным Jiaqi Liu и соавт. [282] STAT 3 индуцирует связывание SOCS 3 и β -катенина, способствуя его деградации. Подавление экспрессии STAT 3 и SOCS 3 способствует стабильности β -катенина и передаче сигнала [282]. Кроме того, группой ученых (M. Gong, X. Zhuo, A. Ma) было обнаружено, что сверхэкспрессия STAT 6 активировала передачу сигналов WNT/ β -катенина, а подавление β -катенина приводило к ингибированию поляризации M2 макрофагов [128]. Тем не менее, несмотря на большое количество работ, посвященных роли сигнальных путей в метаболизме, до сих пор нет целостного понимания их взаимодействия у людей, страдающих ИЗМТ и ожирением. Возможно, более глубокое изучение всех аспектов WNT-сигналинга при различных фенотипах ожирения поможет создать исчерпывающую концепцию этих взаимодействий.

Передача сигналов WNT считается ключевым регулятором развития ЖТ, при этом каноническая передача сигналов WNT обычно рассматривается как антиадипогенная, а неканоническая передача сигналов WNT способствует адипогенезу и накоплению липидов. В современных экспериментальных исследованиях показано, что канонический путь WNT/ β -катенин, основанный на

накоплении β -катенина в ядре клетки, является негативным регулятором адипогенеза [155, 245].

Несмотря на многолетнее изучение WNT-сигналикации, неканонические пути изучены в меньшей степени. Согласно сведениям Z. Yi-Xiang с соавт. [50,64] неканонические лиганды WNT, такие как WNT 5a, экспрессируются в адипоцитах на высоких уровнях на фоне рациона питания с преобладанием жирных веществ, и ассоциированного с ним ожирения. Многочисленные исследования показали, что аномальная регуляция передачи сигналов WNT/ β -катенина участвует в возникновении и развитии заболеваний, ассоциированных с метаболическими нарушениями [40, 94, 237, 281, 283, 289, 290]. Согласно данным M.D. Abou Zikia и A. Mani [50, 290], нарушение канонической передачи сигналов WNT и активация неканонической передачи сигналов WNT являются основными механизмами кардиометаболических нарушений и последующего повреждения органов-мишеней.

Работы ряда авторов подтверждают, что ожирение и метаболические заболевания связаны с нарушением передачи WNT сигналов, активаторами которых являются жирные кислоты и глюкоза, что приводит к гиперплазии адипоцитов и развитию местного и системного воспаления [281, 283, 290].

По мнению Jiaqi Liu и др. [282] сигнальный путь WNT/ β -катенина может участвовать в ремоделировании подкожной ЖТ на начальной стадии набора массы тела человека. На фоне переизбытка трансдукция сигнала WNT/ β -катенина в жировой ткани подавляется, что проявляется в повышении экспрессии ингибиторов канонического сигнального пути WNT, таких как секретируемый белок, связанный с frizzled (SFRP2), FRZB/SFRP3 и белок, связанный с Dickkopf (DKK3), а также в повышении фосфорилирования и уровня общего GSK-3 β , что приводит к снижению уровня β -катенина и способствует адипогенезу и/или ремоделированию ЖТ [282].

Уровень β -катенина, его локализация и функция могут регулироваться множеством процессов [146, 291]. В конце 1980-х годов β -катенин был дважды независимо открыт на основании его различных функций: структурной и

сигнальной [50, 283]. Без сигнала WNT уровни цитоплазматического свободного β -катенина поддерживаются на низком уровне [121]. Межвидовой анализ экспрессии генов определил β -катенин как возможное центральное звено в развитии инсулинорезистентности на основе его взаимодействий со многими белками, участвующими в сигнальном пути инсулина [247, 251]. Инсулин способствует фосфорилированию β -катенина [291]. Кроме того, согласно некоторым исследованиям β -катенин вовлечен в процесс развития СД2 [247]. По сведениям S. Masson и соавт. у мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жиров, были снижены как общая экспрессия β -катенина, так и инсулин-стимулированное фосфорилирование. Однако у мужчин с СД2 было снижено только фосфорилирование β -катенина [70]. Интересны сообщения X. Chen и соавт. о том, что в ЖТ людей, страдающих ожирением, β -катенин повышен по сравнению с контрольными группами [50, 247].

Роль β -катенина в резистентности адипоцитов к инсулину полностью не изучена. Тем не менее, согласно D. P. Bagchi и соавт. [283], специфическая для адипоцитов делеция β -катенина у мышей приводит к улучшению чувствительности к инсулину и снижению степени ожирения. Однако важным нюансом является то, что в этих исследованиях использовалась модель нокаута зародышевой линии, при которой β -катенин удаляется из адипоцитов на протяжении всей жизни животного [283].

В настоящее время продолжается работа по изучению WNT сигналинга в процессах адипогенеза [62, 102, 213, 283]. Установлено, что передача сигналов WNT участвует в адипогенезе на нескольких стадиях дифференцировки адипоцитов [283]. При этом, S. Hirai с соавт. показал, что WNT сигнальный путь играет роль не только непосредственно в адипогенезе, но и в формировании зрелых адипоцитов (липогенез), а также в регуляции распределения жира в организме, что открывает дополнительные возможности к пониманию механизмов WNT сигналинга при ожирении [50, 283].

Согласно современным представлениям, «активация канонического сигнального пути WNT связана с образованием тройственного комплекса,

состоящего из WNT-лиганда, рецептора из семейства Fzd и корецептора LRP5/6, и сопровождается рекрутированием во внутриклеточный домен рецептора Fzd морфогенного белка DVL (Dishevelled), который, ингибируя компоненты комплекса деградации, способствует накоплению β -катенина в цитоплазме, транслокации в ядро и запуску каскада активации транскрипционных факторов и генов-мишеней, связанных с WNT» [58].

DVL впоследствии мультимеризуется и индуцирует образование так называемых LRP-ассоциированных WNT-сигналом [273]. DVL, в свою очередь, рекрутирует компонент аксин и таким образом дестабилизирует комплекс разрушения β -катенина. DVL-опосредованное фосфорилирование LRP5/6 является ключом к правильному функционированию сигналом WNT, поскольку оно приводит к блокированию активности киназы GSK-3 [50, 273].

Нефосфорилированный β -катенин избегает деградации, накапливается в цитоплазме и транслоцируется в ядро. Ядерный β -катенин связывается с ДНК-связывающими факторами транскрипции семейства TCF/Lef (семейство факторов транскрипции Т-клеточного фактора/лимфоидного фактора-энхансера). Белки TCF/Lef обладают лишь ограниченной способностью активировать транскрипцию [265, 273]. В отсутствие сигналов WNT факторы TCF/Lef действуют как репрессоры транскрипции. Связывание β -катенина превращает белки TCF/Lef в активаторы транскрипции TCF/ β -катенина, преобразуя сигнал WNT в транскрипцию специфических генов-мишеней, участвующих в пролиферации, выживании и воспалении клеток [265].

Известно, что при активации WNT/ β -катенинового пути концентрация DVL в цитоплазме увеличивается, что приводит к рекрутированию компонентов комплекса деструкции к клеточной мембране. Активированный DVL инициирует демонтаж комплекса деструкции, состоящего из аксина, белка APC (белок аденоматозного полипоза толстой кишки), казеинкиназы 1 (CK1) и киназы GSK-3 β . К семейству DVL относят DVL-1,2 и 3, но только DVL-1 напрямую ингибирует GSK-3 β -зависимое фосфорилирование β -катенина [109].

М. Karczewska-Kupczewska и соавт. в своем экспериментальном исследовании изучали влияние гиперинсулинемии и свободных жирных кислот на экспрессию генов WNT сигнализации у мужчин с высокой и низкой чувствительностью к инсулину, показав как проадипогенную роль инсулина, так и его перекрестное взаимодействие с WNT сигнализацией [50, 276]. Исследователи обнаружили снижение экспрессии DVL-2 в ЖТ и увеличение DVL-1 в скелетной мускулатуре у лиц с низким уровнем чувствительности к инсулину. При этом гиперинсулинемия сопровождалась повышением экспрессии DVL-1,2,3 в скелетных мышцах, а увеличение концентрации циркулирующих свободных жирных кислот отменяло эффект гиперинсулинемии на экспрессию сигнальных генов WNT как в ЖТ, так и в скелетных мышцах [276].

Ning Deng и соавт. приводят данные, что DVL является негативным регулятором сигнализации NF- κ B, индуцированной ФНО- α , которая ассоциирована с широким спектром патологических процессов, включая хроническое воспаление [50, 105]. Вместе с тем, в аспекте метавоспаления при ожирении данные исследования не проводились. Однако, В. Gustafson и U. Smith показали, что как ИЛ-6, так и ФНО предотвращают нормальное развитие преадипоцитов в полностью дифференцированные жировые клетки, поддерживая высокую экспрессию DVL в клетках на протяжении всего периода дифференцировки, способствуя формированию воспалительного фенотипа адипоцитов [131].

В некоторых исследованиях показана ведущая роль DVL в распространении WNT сигнала с помощью ингибирования фосфорилирования GSK-3, а также его влияние на процессы, происходящие в клетках [11, 173]. Компонент комплекса деструкции β -катенина - киназа гликогенсинтазы-3 (GSK-3) была впервые описана более 30 лет назад как фермент, фосфорилирующий гликогенсинтазу в ответ на действие инсулина и, тем самым, ингибирующий ее активность. Показано, что экспрессия и активность GSK-3 значительно повышены у пациентов с СД2 [157, 202]. Согласно данным литературы, в экспериментальных моделях СД на животных ингибиторы GSK-3 повышали чувствительность к

инсулину, снижая гипергликемию за счет снижения печеночного глюконеогенеза [127]. В настоящее время описаны две изоформы GSK: GSK-3 α и GSK-3 β . Обе экспрессируются в различных тканях, при этом одна изоформа компенсирует потерю другой [84,126]. Наиболее изученной является изоформа GSK-3 β , которая также регулирует метаболизм, эмбриогенез, клеточную пролиферацию, апоптоз и клеточный цикл [127, 269].

Согласно экспериментальным данным [130, 145], GSK-3 β влияет на активность более 50 белков и зависит от разнообразного количества внеклеточных стимулов, что делает ее уникальным регулятором клеточных функций. Известно, что ингибирующая активность GSK-3 β приводит к снижению синтеза гликогена в печени, мышцах и к повышению уровня глюкозы в крови [145, 277]. По сведениям М. Gupte и соавт. GSK-3 β является доминирующей изоформой в отношении влияния GSK-3 на метаболизм глюкозы. Также исследования этой группы ученых доказали важную роль GSK-3 β в кардиометаболических осложнениях, связанных с ожирением [50, 157].

Несмотря на то, что существует достаточное количество работ о влиянии GSK-3 на метаболические процессы [127, 130, 145, 277], роль GSK-3 α в метаболизме глюкозы и инсулинорезистентности определена недостаточно, а исследования в этой области противоречивы. Так, работы, проведенные с делецией GSK-3 α у мышей, показали, что у животных наблюдается снижение жировой массы и повышенная чувствительность к глюкозе и инсулину [130, 168]. В то же время, результаты других исследований [129, 202] не показали различий в толерантности к глюкозе или чувствительности к инсулину.

Расхождение в наблюдениях требует дальнейших исследований для четкого определения роли GSK-3 α не только в метаболизме глюкозы, но и патогенезе СД и ожирения. Согласно сведениям Xunxian Liu [189], у пациентов с гиперлипидемией и ожирением активность GSK-3 подавлена. Кроме того, высокие концентрации стимулов, включая гормоны, WNT и липиды, модулируют активность GSK-3 с пиками снижения и повышения. Имеются сведения, что высокая активность GSK-3, как результат чрезмерной стимуляции PI3K/Akt,

наблюдается при СД2 [50, 173]. Это согласуется с данными W. Kim, M. Kim, E.H. Jho, о важности GSK-3 β для фосфорилирования LRP5/6, индуцированного WNT. При этом, GSK-3 β может действовать как двойной регулятор, имея как положительные, так и отрицательные функции в сигнализации WNT, в зависимости от его клеточной локализации [162].

Заслуживают внимания данные о негативном регуляторном воздействии GSK-3 на активность NF- κ B [149], который является важнейшим модулятором локального и системного воспаления [105].

Современные исследования подтвердили существование нескольких уровней регуляции на разных этапах каскада WNT [277, 279]. Одним из главных внеклеточных антагонистов WNT сигнального пути является WNT ингибирующий фактор-1 (WIF-1) [57, 74, 205, 279]. Известно, что WIF-1 ингибирует активность сигнальных путей WNT, напрямую связываясь с белками WNT [147, 271]. При этом WIF-1 является классическим антагонистом, который блокирует все сигнальные пути WNT [271]. Несмотря на то, что было подтверждено возможное использование WIF-1 в качестве регуляторного фактора отрицательной обратной связи для сигнальных путей WNT [50, 147, 271], его собственная регуляция и механизм взаимодействия между сигнальными путями WNT и экспрессией WIF-1 до сих пор не до конца ясны.

В настоящее время существует большое количество работ, посвященных изучению WIF-1 при патологии различных органов и систем, а также в воспалительных процессах различной этиологии [74, 271, 279]. Например, в работе Kriss Kania и соавт. было отмечено повышение WIF-1 в плазме крови у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Это дало им основание считать WIF-1 потенциальным прогностическим биомаркером тяжести течения заболевания [50, 114].

Отчетливый модулирующий эффект WIF-1 на дифференцировку кардиомиоцитов *in vitro* был продемонстрирован Henk P. J. Buermans и соавт. [95].

В то же время, B. D. Krüger и соавт. установили более низкие концентрации сывороточного WIF-1 в течение послеоперационного воспалительного периода у

лиц с сердечно-сосудистой патологией, подтвердив свое предположение о том, что WIF-1 является важной частью системной воспалительной реакции [272].

Изучению роли WIF-1, при осложнениях, связанных с СД, посвящен ряд исследований [149, 274, 281]. В большинстве работ отмечена тесная взаимосвязь WIF-1 и воспалительного процесса на фоне типичных диабетических проявлений [149, 281]. Например, исследование В. Chen и соавт. указывает на низкий уровень экспрессии WIF-1 на уровне мРНК и белка WIF-1 в индуцированных высоким содержанием глюкозы экспериментальных клеточных моделях диабетической ретинопатии [50, 274]. Однако в доступной литературе практически нет работ, исследующих функции WIF-1 при ожирении. В своем экспериментальном исследовании Sun Wook Cho и соавт. изучали роль WIF-1 в адипогенезе мезенхимальных клеток, культивируемых в адипогенной среде, выявив повышение уровня его экспрессии с усилением адипогенной дифференцировки клеток на фоне их дополнительной обработки WIF-1 [275]. Вместе с тем, Manal Alsaedi в своем исследовании получил данные о том, что WIF-1, ингибируя сигнализацию WNT, стимулирует экспрессию адипогенных генов [50, 68].

В то же время, согласно работе В. Gustafson и соавт., WIF-1 не оказывал влияния на адипогенную дифференцировку стромальных клеток ЖТ, прекоммитированных в своем развитии в адипоциты [131]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для полного понимания механизма действия WIF-1 в контексте адипогенеза и метаболической регуляции.

Одним из наиболее изученных антагонистов WNT сигналинга является склеростин [92, 93, 232]. Несмотря на большое количество исследований, касающихся склеростина, его роль установлена в основном в патогенезе остеогенеза [108, 279]. Однако в литературе последних лет появляется все больше информации о роли склеростина при ожирении [27, 75, 229, 230]. По данным ряда авторов склеростин обладает системным действием [229, 232] и стимулирует адипогенез [92, 230, 259].

На сегодняшний день имеется ряд сообщений о корреляциях между циркулирующим склеростином и полом, возрастом, показателями липидного

обмена, ИМТ, СД2 и др. [75, 92, 227, 228, 230]. Так, Т. Urano и соавт. [75] проанализировали связь между уровнем сывороточного склеростина и биохимическими маркерами, связанными с метаболическими заболеваниями. Многофакторный анализ показал, что уровни склеростина в сыворотке крови были коррелированы с уровнями липопротеинов низкой плотности и количеством жировой массы [75]. По данным других исследований сывороточные уровни склеростина повышены у лиц, страдающих СД2 [92, 232]. Однако, согласно исследованию, проведенному М. Alcalde-Herraiz с соавт., более низкие уровни склеростина были связаны с повышением риска СД2 [50, 112].

Е. Carbone и соавт. изучали циркулирующие уровни склеростина пациентов с ожирением до- и после хирургического лечения, выявив различную динамику количества склеростина в зависимости от его исходного уровня [91].

Ежегодно в литературе появляются все новые данные, подтверждающие наличие эндокринноопосредованной связи между жировой и костной тканями. Согласно этим исследованиям, склеростин, подавляя передачу сигналов WNT, участвует в регуляции как катаболического, так и анаболического метаболизма [50, 230, 232]. Тем не менее, несмотря на достаточное количество работ, посвященных роли склеростина как важного компонента WNT сигнальной системы, полиморфизм его функций при ожирении обосновывает проведение дополнительных исследований в данном направлении.

В целом, результаты современных исследований демонстрируют важную роль основных компонентов WNT сигнальной системы в процессах адипогенеза и энергетического гомеостаза, взаимосвязь WNT сигналинга с количеством жировой ткани в организме, инсулинорезистентностью, стеатозом печени и СД, однако до сих пор нет целостного представления о функционировании каскада WNT у людей с различными фенотипами ожирения. Большинство публикаций представляют животные клеточные модели ожирения [11]. Только единичные работы проделаны с использованием количественного определения некоторых компонентов WNT сигналинга у пациентов с ожирением.

В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании перекрестного взаимодействия цитокинов и WNT сигналинга [71, 86, 101, 122, 268, 278, 280] при различных патологических состояниях. Известно, что сигнальный путь WNT/ β -катенин регулирует высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов в различных типах клеток и участвует в прогрессировании метаболических нарушений при ожирении. Нарушения передачи сигналов WNT/ β -катенин могут сопровождаться изменением продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 [50, 71, 195]. Так, в исследовании Anna C Pfalzer и соавт., проведенном на животных моделях с ожирением, на фоне активации сигнального каскада WNT установлено повышение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α [153].

Хотя онколитические и кахексические свойства ФНО- α достаточно хорошо изучены [15], за последние годы были открыты новые аспекты действия ФНО- α на адипогез [71, 86, 153, 195]. В частности, зависимость его антиадипогенного действия от активности WNT/ β -катенина/TCF [71]. Наряду с этим, появляется все больше доказательств роли ФНО- α в индуцировании инсулинорезистентности и развитии метаболических осложнений, связанных с ожирением [86]. Исследования, проведенные Z. Liu и соавт., показали, что экспрессия ФНО- α у мышей с ожирением приводит к повышенному фосфорилированию GSK-3 β [104], который согласно механизму обратной связи, в свою очередь, может подавлять выработку провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17 и др.) [71, 104, 211, 261].

Также в литературе имеются данные, что повышенный уровень ИЛ-6 может способствовать увеличению выработки склеростина, приводящей к индукции адипогенеза и гипертрофии адипоцитов, как было отмечено выше [50, 78].

В работе C. Wakabayashi и соавт. показано, что в плазме крови мышей, получавших питание с высоким содержанием жиров, на фоне увеличения фосфорилирования GSK-3 β (но не GSK-3 α) было выявлено повышение уровня ИЛ-6, являющегося важным фактором адипогенеза [268], базальный уровень которого в сыворотке крови при ожирении обусловлен преимущественно

гиперпродукцией клетками ЖТ [220]. В то же время, согласно A. Firdos, и соавт., GSK-3 α способствует экспрессии провоспалительных цитокинов, но подавляет противовоспалительные цитокины, в первую очередь, ИЛ-10 в плазме крови [122]. Интересны исследования D. Swafford и соавт., которые в своем эксперименте подтвердили гипотезу о том, что активация сигнального пути LRP5/6- β -катенин-ИЛ-10 имеет важное значение для подавления хронического воспаления [260].

Таким образом, основываясь на изученных источниках литературы, важным является расширение представлений о роли JAK/STAT, WNT и цитокинового сигналинга в развитии метавоспаления при ожирении, а также поиск возможных ранних маркеров метаболических нарушений.

Следует отметить, что ранняя диагностика метаболических нарушений может быть в значительной степени улучшена с помощью компьютерных технологий и искусственного интеллекта, основанных на растущих клинических и биологических наборах данных. В настоящее время в медицине значительное внимание уделяется машинному обучению, благодаря его способности выполнять надежный прогностический анализ [69, 193].

Методы искусственного интеллекта активно используются в моделях прогнозирования различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые [209], онкологические [113, 218], заболевания мочевыводящих путей [217], атопический дерматит бронхиальная астма [14], и др. Однако, лишь немногие исследования проводились с целью прогнозирования вероятности развития ожирения. Так, L. Wei с соавт. [207] было применено машинное обучение при прогнозировании риска развития ожирения у взрослых с избыточным весом. Однако в наборе данных использовались только биохимические показатели (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и др.), а иммунологические параметры не учитывались. С. А. С. Montañezet с соавт. использовали компьютерные технологии для прогнозирования ожирения, оценивая генетический профиль пациентов [176]. Методы искусственного интеллекта применялись Q. Wang и

соавт. при прогнозировании риска избыточного веса или ожирения детей. Однако эта исследовательская группа использовала ограниченный набор демографических и биометрических данных пациентов [208].

Таким образом, анализ источников литературы обосновывает необходимость поиска новых диагностических методов и подходов ранней диагностики метаболических нарушений, в том числе, у лиц с различными фенотипами ожирения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

С целью изучения особенностей больных с различными фенотипами ожирения и факторов риска избыточного веса и ожирения в Брянской области за период с 2016 по 2023 гг. нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации. Проанализированы 3260 истории болезни и 2520 амбулаторные карты пациентов ООО Медицинский центр «Мой доктор» и ГАУЗ «Брянская областная больница №1».

Также были проанализированы материалы отчетности Департамента здравоохранения Брянской области, Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» за 2016-2023 гг.

В проспективное исследование были включены 210 пациентов, с 2019 по 2023 гг. проходивших лечение в ООО Медицинский центр «Мой доктор» г. Брянска и ГАУЗ «Брянская областная больница №1». Данным исследуемым был проведён комплексный анализ анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных показателей. Все обследуемые были разделены на 4 группы, сопоставимые по полу и возрасту. В группу I вошли условно-здоровые лица с нормальной массой тела (ЗД; n=45); в группу II – пациенты с избыточной массой тела (ИЗМТ; n=77); III – пациенты с метаболически здоровым ожирением (МЗО; n=56); IV – пациенты с метаболически нездоровым ожирением (МНЗО; n=32) [17,58]. Деление на группы осуществлялось на основе Национальных клинических рекомендаций «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний», Национального руководства «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации» [6, 41].

В группу МЗО были включены лица с ИМТ ≥ 30 кг/м² и наличием не более одного из следующих критериев: ОТ/ОБ: мужчины $> 0,9$; женщины $> 0,85$; ТГ $\geq 1,70$ ммоль/л; ХС-ЛПВП: мужчины $< 1,0$ ммоль/л; женщины $< 1,3$ ммоль/л; АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.; глюкоза капиллярной крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Пациенты, имеющие два или более вышеуказанных критериев с ИМТ ≥ 30 кг/м² составили группу МНЗО. В соответствии с критериями ВОЗ (1997 г., 2003 г.) и согласно Национальным клиническим рекомендациям по ожирению (2017 г., 2020 г.) выделили группу лиц с ИЗМТ. В данную группу были включены исследуемые с ИМТ 25-29,9 кг/м², не имеющие дополнительных ассоциированных патологических состояний.

Для диагностики ИЗМТ, ожирения и оценки его степени определяли ИМТ методом Кетле согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ожирением (2020 г.). Степень ожирения оценивали, используя вышеуказанные клинические рекомендации и классификацию ВОЗ (2003 г.). «Ожирению I степени соответствовал ИМТ 30,0-34,9; ожирению II степени – ИМТ 35,0-39,9; ожирению III степени – ИМТ ≥ 40 » [6].

Средний возраст пациентов с ИЗМТ был $49,3 \pm 11,0$ лет; с МЗО – $51,3 \pm 10,4$ лет; с МНЗО – $50,5 \pm 6,9$, ЗД – $47,7 \pm 4,8$ лет.

Критерии включения в исследование: согласие пациента на участие в исследовании, пациенты в возрасте 18-65 лет с диагнозом ИЗМТ или ожирение.

Критерии невключения в исследование: СД, инсулинорезистентность; цирроз печени; обострение язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки; болезни соединительной ткани; гематологические заболевания, хронические заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой, нейроэндокринной системы, острые инфекционные заболевания; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; психические заболевания; беременность и лактация; отказ больного от проводимого исследования.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, сахарного диабета, острых респираторных инфекций, беременности, сепсиса,

иммуносупрессии вследствие новообразований или ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита [26].

На Рисунке 1 представлен дизайн исследования.

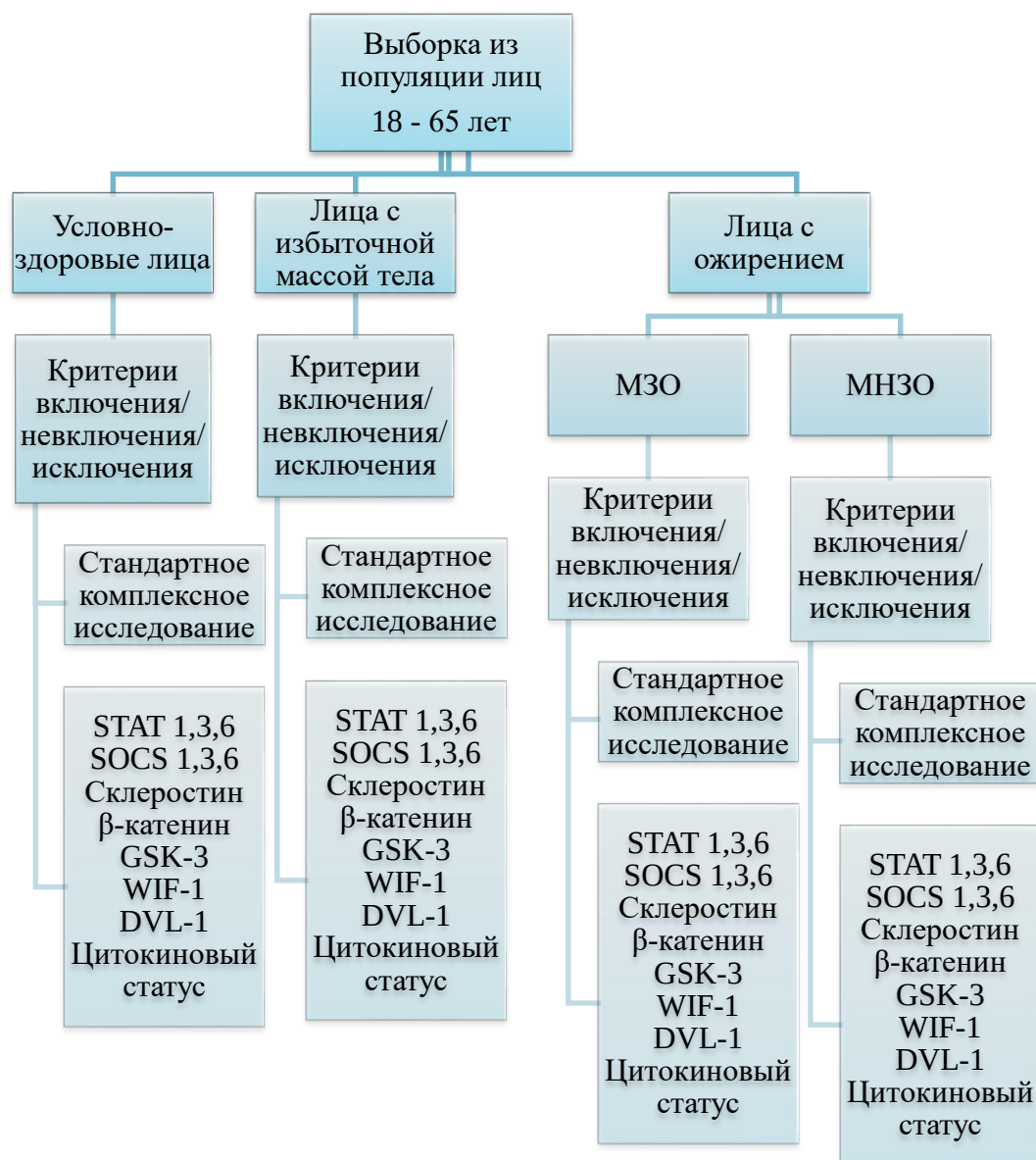


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование проводилось согласно принципам Хельсинской декларации и стандартам клинической практики (Good Clinical Practice).

Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании и использование обезличенных полученных результатов в научных целях. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский

государственный университет имени И.С. Тургенева (Протокол №16 от 07.05.2019 г.). Данные анамнеза и дополнительные методы исследования учитывали с помощью разработанной нами унифицированной электронной карты клинико-иммунологического обследования. Для проведения интерпретации и обработки полученных результатов каждому участнику исследования был присвоен уникальный цифровой код.

2.2. Клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования

Объем клинических исследований пациентов включал сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценку антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ), измерение АД. Измерение массы тела проводили путем взвешивания на стандартизованных весах, без обуви и тяжелой одежды, рост пациента определяли на медицинском ростомере (без обуви). ИМТ определяли по формуле Кетле:

$$I = m / h^2, \quad (1)$$

где I – индекс массы тела; m – вес в кг; h – рост в метрах [6].

Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения измеряли ОТ и ОБ сантиметровой лентой до ближайших 0,5 см в положении стоя. По результатам измерений для каждого исследуемого вычислялось соотношение ОТ/ОБ путем деления.

В рамках лабораторной части исследования было проведено определение показателей общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей (АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, общий белок, креатинин, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, щелочная фосфатаза, амилаза) [237]. Клинические лабораторные исследования выполнялись на базе ГАУЗ «Брянская областная больница №1»; ООО Медицинский центр «Мой доктор» с использованием гематологических анализаторов SYSMEX (SYSMEX Corporation, Япония). Инструментальное исследование включало запись и расшифровку ЭКГ по стандартной методике в 12 отведениях (ECG9803 Medinova Industrial Co., Ltd.),

УЗИ органов брюшной полости (УЗИ – аппарат Philips Affiniti 70, конвексный датчик C5-1 Н-5 MHz); у пациентов с диспепсическими жалобами – ФГДС (Видеогастрофиброскоп Pentax EG -2790K).

2.3. Иммунологические методы исследования

В соответствии с поставленными задачами, иммунологические исследования по определению белков STAT 1,3,6, SOCS 1,3,6 и компонентов WNT сигнального пути (β -катенина, склеростина, WIF-1, GSK-3 α и β , DVL-1), а также цитокинового статуса проводились в ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», в лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой кардиоиммунологии. Для определения иммунологических показателей, принимаемых за физиологическую норму, были обследованы 45 условно-здоровых лиц с нормальной массой тела.

Для определения в сыворотке крови концентрации белков STAT/ SOCS 1,3,6 использовали ИФА-тест-систему производства Cusabio Biotech Co (USA). Для иммуноферментного анализа (ELISA) уровня белков (β -катенин, GSK, склеростин, WIF-1, DVL-1) использовали набор Sunlong Biotech Co (China), согласно рекомендациям и прилагаемой к каждому набору инструкции. Сывороточные концентрации про-и противовоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре STAT FAX 2100 с использованием наборов реагентов АО Вектор-Бест (Россия) [17,18, 20, 22, 25, 26, 27, 58].

2.4. Методы оценки качества жизни пациентов

В ходе исследования для оценки качества жизни пациентов использовали стандартизированный опросник SF-36, отражающий показатели физического, психоэмоционального статуса, социальной адаптации на основании балльной системы оценки, а также разработанная нами анкета, в которую были включены

дополнительные вопросы, связанные с оценкой ФР ожирения (Приложение А).

В опроснике SF-36 результаты представлены в баллах по 8 шкалам, с помощью которых количественно оценивались показатели: «Физическое функционирование (PF); Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); Интенсивность боли (BP); Общее состояние здоровья (GH); Жизненная активность (VT); Социальное функционирование (SF); Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE); Психическое здоровье (MH). Субшкалы (1-4 и 5-8) объединены в две основные шкалы, позволяющие оценивать физический (Physical Health – PH) и психологический компоненты здоровья (Mental Health – MH). Шкалы составлены таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ» [234] (Приложение Б).

Дополнительно к опроснику SF-36 была разработана модифицированная анкета с вопросами, касающимися ФР ожирения относительно наличия хронических заболеваний, нерационального питания и вредных привычек (курение, алкоголь), низкой физической активности, нарушения сна, стрессов, генетической предрасположенности, пола, возраста, семейного положения, образования, социального положения, оцениваемые по 5-балльной системе [19] (Приложение А). Градация ФР проводилась в баллах от 1 до 5, где максимальный балл 5 соответствовал отсутствию ФР ожирения.

2.5. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech в версиях v. 2.8.5, 2020; 4.7.0, 2024 гг. (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Направление и теснота корреляционной связи, отличной от нормального распределения, оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Все данные представлены в виде (Me) и нижнего и

верхнего квартилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Сравнение двух групп производилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона с использованием шкалы Чеддока, где $r_{xy}=0$ говорит об отсутствии связи, $r_{xy}=0,1$ - $0,3$ о слабой, $r_{xy}= 0,3 - 0,5$ об умеренной; $r_{xy}=0,5 - 0,7$ о заметной; $r_{xy}=0,7$ до $0,9$ о высокой, $r_{xy}= 0,9$ до $1,0$ о весьма высокой связи [26,58]. Все статистические сравнения были двусторонними, значение $p < 0,05$ считались статистически значимым.

Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, выполняли ROC-анализ и расчет отношения шансов (ОШ). Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой. Для того, чтобы разработать прогностические модели риска метаболических нарушений использовали язык программирования Python и библиотеку машинного обучения Scikit-learn [49,66].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты общеклинического обследования пациентов

Поставленные задачи реализовали путём проведения ретроспективного анализа данных Федеральной службы государственной статистики, отчетных материалов Департамента здравоохранения Брянской области, Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ за 2016-2023 гг., который показал, что в Брянской области отмечается рост больных с диагнозом «Ожирение» [7, 8, 9, 10]. Так, в 2023 году с диагнозом «Ожирение», установленным впервые в жизни, в Брянской области зарегистрировано больных на 35,3% больше, чем в 2016 году (Таблица 1).

Таблица 1 – Количество пациентов с зарегистрированным впервые диагнозом «Ожирение»

Год	Абсолютные числа		На 100 000 населения	
	РФ	Брянская область	РФ	Брянская область
2016	464922	2769	317,0	226,4
2017	448154	3204	305,3	262,5
2018	446663	3024	304,2	250,8
2019	517357	3685	352,5	307,0
2020	371907	3172	253,9	267,1
2021	383311	3309	262,2	279,8
2022	419436	3532	285,9	304,9
2023	433397	3746	295,9	325,0

Данные проведенного клинико-эпидемиологического анализа распространенности ожирения в Брянской области показали, что исследуемая патология не имеет тенденции к снижению, более того, за 7-летний период наблюдения отмечался рост числа больных. Поэтому нами был проведен ретроспективный анализ 5780 источников медицинской документации лиц в возрасте от 18 до 65 лет, проходивших обследование и лечение в ГАУЗ «Брянская областная больница №1» и ООО Медицинский центр «Мой доктор» г.

Брянска за период с 2016 по 2023 гг. За этот период времени в указанных лечебных учреждениях субъекта наблюдалось 1040 больных с ожирением (457 мужчин и 583 женщин) и 2196 лиц с избыточной массой тела (878 мужчин и 1318 женщин), что составило 18% и 38% от общей когорты соответственно. Как видно из представленных данных, доля женщин среди лиц с ожирением составила 56%. Среди пациентов с ожирением 57,8% (601 человек) были лица с МЗО, а 42,2% (439 человек) – с МНЗО (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ретроспективного анализа медицинской документации пациентов с ожирением

Степень ожирения	Пациенты с ожирением, человек (%)			
	Лица с МЗО (57,8%)		Лица с МНЗО (42,2%)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
	289 (48,1%)	312 (51,9%)	168 (38,2%)	271 (61,8%)
I	170 (58,8%)	184 (59,0 %)	91 (54,2%)	148 (54,6%)
II	113 (39,2%)	113 (36,2%)	49 (29%)	89 (32,8%)
III	6 (2%)	15 (4,8%)	28 (16,8%)	34 (12,6%)

Установлено, что в структуре заболеваемости пациентов с ожирением в Брянской области преобладает фенотип МЗО. Среди лиц с МЗО регистрировались преимущественно женщины с ожирением 1 степени (59%). Пациентами с МНЗО являются также в основном женщины с ожирением 1 степени (54,6%).

Истории болезни и амбулаторные карты исследуемых лиц с избыточной массой тела и ожирением (3236 человек) также были проанализированы на наличие хронических заболеваний, которые были подтверждены у 83% лиц.

В структуре заболеваемости у исследуемых групп доминировала патология сердечно-сосудистой системы (в основном, артериальная гипертензия у 38% лиц) и заболевания желудочно-кишечного тракта (57%).

При анализе лабораторных данных у лиц с ожирением выявлено преобладание дислипидемических нарушений (58,2%).

В Таблице 3 обозначены средние арифметические величины и стандартные отклонения антропометрических характеристик 210 пациентов с ИЗМТ, МЗО и МНЗО и условно-здоровых лиц, включенных в проспективное исследование.

Таблица 3 – Антропометрические данные пациентов с избыточной массой тела, МЗО, МНЗО и условно-здоровых лиц

Переменные	I (M ± SD)	II (M ± SD)	p
ИМТ (кг/м) ²	21,0 ± 2,0	27,1±1,2	<0,001*
ОТ (см)	70,5 ± 10,1	89,5 ± 5,1	<0,001*
ОБ (см)	87,4 ± 8,5	107,3 ± 6,2	<0,001*
ОТ/ОБ (см)	0,8 ± 0,05	0,84 ± 0,04	0,031*
Рост	169,5±8,2	168,2±9,2	0,041*
Вес	62,0±10,6	78,0±8,6	<0,001*
Переменные	I (M ± SD)	III (M ± SD)	p
ИМТ (кг/м) ²	21,0 ± 2,0	36,1 ± 4,9	<0,001*
ОТ (см)	70,5 ± 10,1	107,3 ± 11,4	<0,001*
ОБ (см)	87,4 ± 8,5	121,2 ± 15,0	<0,001*
ОТ/ОБ (см)	0,8 ± 0,05	0,89 ± 0,1	<0,001*
Рост	169,5±8,2	165,6±9,0	0,012*
Вес	62,0±10,6	97,6±15,6	<0,001*
Переменные	I (M ± SD)	IV (M ± SD)	p
ИМТ (кг/м) ²	21,0 ± 2,0	34,0±2,9	<0,001*
ОТ (см)	70,5 ± 10,1	105,6 ± 10,0	<0,001*
ОБ (см)	87,4 ± 8,5	112,8 ± 8,7	<0,001*
ОТ/ОБ (см)	0,8 ± 0,05	0,9±0,1	<0,001*
Рост	169,5±8,2	166,4±10,1	0,049*
Вес	62,0±10,6	95,4±16,4	<0,001*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению со ЗД (здесь и в Таблицах 4-18)			

Среди пациентов были условно-здоровые лица с нормальной массой тела (I группа, 45 человек), пациенты с избыточной массой тела (II группа, 77 человек), больные с метаболически здоровым (III группа) и нездоровым (IV группа) ожирением (56 и 32 человека, соответственно).

У 56 пациентов с МЗО 1 степень ожирения регистрировалась у 28 (50,0%) человек, 2 степень - у 21 больного (37,5%), 3 степень - у 7 пациентов (12,5%). Из 32 больных с МНЗО у 18 человек (56,3%) было диагностировано ожирение 1-ой степени, у 12 (37,5%) – 2-ой степени и у 2 (6,2%) – 3-ей степени.

В нашем исследовании получены достоверные отличия между группами пациентов с избыточной массой тела, МЗО, МНЗО и ЗД в отношении ИМТ, веса,

ОТ, ОБ, ОТ/ОБ; $p < 0,05$ [58].

В Таблице 4 представлена клиническая характеристика пациентов исследуемых групп.

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов с избыточной массой тела, МЗО, МНЗО в сравнении со ЗД

Переменные	I M ± SD	II M ± SD	III M ± SD	IV M ± SD	p
САД (мм.рт.ст)	118,6 ± 6,1	122,0 ± 5,2	127,86 ± 7,68	137,66 ± 7,12	$p_1 = 0,035^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
ДАД (мм.рт.ст)	71,17 ± 5,65	74,46 ± 5,49	78,39 ± 7,01	89,97 ± 6,69	$p_1 = 0,028^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
Глюкоза (мкмоль/л)	4,80 ± 0,52	4,90 ± 0,48	5,09 ± 0,67	4,97 ± 0,75	$p_1 = 0,608$ $p_2 = 0,056$ $p_3 = 0,281$
Гемоглобин (г/л)	133,56 ± 16,37	142,80 ± 17,07	132,75 ± 11,20	133,41 ± 9,53	$p_1 = 0,434$ $p_2 = 0,075$ $p_3 = 0,960$
Эритроциты $10^{12}/л$	4,37 ± 0,44	4,68 ± 0,69	5,30 ± 1,10	4,40 ± 0,51	$p_1 = 0,468$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 = 0,388$
Лейкоциты $10^{12}/л$	5,95 ± 1,24	6,64 ± 1,81	6,99 ± 1,79	7,08 ± 1,19	$p_1 = 0,277$ $p_2 < 0,020^*$ $p_3 = 0,001^*$
СОЭ (мм/час)	6,09 ± 4,07	8,78 ± 7,40	12,21 ± 6,39	13,97 ± 6,38	$p_1 = 0,002^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
Билирубин (мкмоль/л)	12,93 ± 4,43	13,70 ± 5,51	14,07 ± 4,91	17,97 ± 6,49	$p_1 = 0,071$ $p_2 = 0,220$ $p_3 < 0,001^*$
АЛТ (Ед/л)	17,04 ± 7,71	25,80 ± 11,43	30,39 ± 13,26	31,34 ± 11,73	$p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
АСТ (Ед/л)	17,60 ± 5,75	24,07 ± 9,86	29,36 ± 14,01	30,56 ± 9,39	$p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
Белок общий (г/л)	70,80 ± 3,87	71,09 ± 4,71	68,82 ± 5,76	68,44 ± 5,43	$p_1 = 0,621$ $p_2 = 0,216$ $p_3 = 0,100$

Продолжение Таблицы 4

Переменные	I M ± SD	II M ± SD	III M ± SD	IV M ± SD	p
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	65,44 ± 12,37	77,26 ± 23,26	81,00 ± 20,04	74,09 ± 21,05	p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ =0,056
Амилаза (Ед/л)	45,89 ± 9,82	43,96 ± 18,67	52,61 ± 10,97	37,97 ± 10,54	p ₁ =0,139 p ₂ =0,007* p ₃ =0,004*
Креатинин (мкмоль/л)	74,31 ± 12,61	81,97 ± 14,85	86,43 ± 14,80	71,78 ± 12,15	p ₁ = 0,003* p ₂ = 0,006* p ₃ =0,280
ТГ (ммоль/л)	1,05 ± 0,20	1,15 ± 0,24	1,41 ± 0,32	1,56 ± 0,42	p ₁ =0,413 p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
ЛПВП (ммоль/л)	1,57 ± 0,12	1,43 ± 0,18	1,33 ± 0,15	1,25 ± 0,19	p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
ЛПНП (ммоль/л)	2,02 ± 0,34	2,33 ± 0,52	2,85 ± 0,66	3,20 ± 0,40	p ₁ = 0,001* p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
ЛПОНП (ммоль/л)	0,47 ± 0,09	0,52 ± 0,11	0,64 ± 0,15	0,71 ± 0,19	p ₁ = 0,257 p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
ОХ (ммоль/л)	4,06 ± 0,40	4,35 ± 0,83	4,82 ± 0,64	5,16 ± 0,41	p ₁ =0,070 p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
КА	1,59 ± 0,22	2,01 ± 0,44	2,7 ± 0,75	3,26 ± 0,96	p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*

Примечание: Данные представлены в виде M ± SD, здесь и в Таблице 5:

p₁ – различия показателей между I и II группами

p₂ – различия показателей в сравнении между I и III группами

p₃ – различия показателей в сравнении между I и IV группами

здесь и в Таблицах 6-18:

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, КА – коэффициент атерогенности, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды

В ходе исследования установлено, что между пациентами с избыточной массой тела и здоровыми лицами не было существенных различий по показателям уровня глюкозы (p=0,608), гемоглобина (p=0,434), числа эритроцитов (p=0,468), лейкоцитов (p=0,277), билирубина (p=0,071), общего белка (p=0,621), амилазы (p=0,139), ТГ (p=0,413), ЛПОНП (p=0,257), ОХ (p=0,070).

Значения СОЭ ($p=0,002$), АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ЛПВП, КА ($p<0,001$), креатинина ($p=0,003$) у лиц с ИЗМТ имели достоверные отличия по сравнению со ЗД, но данные показатели находились в основном пределах референтных значений, у 6,5% пациентов регистрировались метаболические нарушения с изменением липидного спектра.

У больных с МЗО, по сравнению с показателями группы ЗД, значения эритроцитов, лейкоцитов, значения СОЭ, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ТГ, ЛПНП, ЛПНОП, ОХ, КА ($p<0,001$), амилазы ($p=0,007$), креатинина ($p=0,006$) были достоверно выше, а уровень ЛПВП ($p<0,001$) ниже, однако значения СОЭ, щелочной фосфатазы не превышали референтные. В отношении глюкозы ($p=0,056$), гемоглобина ($p=0,075$), билирубина ($p=0,220$), общего белка ($p=0,216$) в основном существенных различий не наблюдалось, у 5,3% пациентов показатели глюкозы имели пограничные значения на уровне 5,7-5,8 ммоль/л.

Заслуживают внимания более высокие показатели ТГ, ЛПНП, ЛПНОП, ОХ, КА и более низкие ЛПВП у пациентов с МНЗО по сравнению с остальными группами исследуемых. С ростом массы тела отмечалось нарастание дисбаланса в липидограмме: увеличение концентрации триглицеридов (превышение у 7,1% исследуемых с МЗО, у 65,6% с МНЗО), ОХ (25,4% у лиц с МЗО, 62,6% с МНЗО), ЛПНП (21,4% у лиц с МЗО, 65,6% с МНЗО), коэффициента атерогенности (39,3% у лиц с МЗО и 40,6% с МНЗО), снижение ЛПВП (у 46,0% пациентов МЗО и у 68,8% группы МНЗО), изменения показателей функции печени в сторону нарастания трансаминаз (повышение АЛТ у 15,6% лиц с МЗО, у 21,45% с МНЗО; повышение АСТ у 15,6% пациентов III группы, 28,6% IV группы) по сравнению с референтными значениями, что согласуется с источниками литературы о высоком риске дислипидемии и жировой дегенерации печени у лиц с ожирением [43, 174, 183, 212, 253, 270]. Стеатоз печени наблюдался у 9,2% пациентов с ИЗМТ, 24,5% с МЗО и 56,5% с МНЗО. У 6,3% пациентов показатели глюкозы имели пограничные значения на уровне 5,7-5,8 ммоль/л.

По данным анализа сопутствующей патологии лидировала патология ЖКТ (у 28,6% лиц группы МЗО и 62,5% в группе МНЗО), сердечно-сосудистой

системы (артериальная гипертензия у 14,3% лиц группы МЗО и 40,6% в группе МНЗО), что согласуется с литературными данными о кардиометаболических рисках пациентов с ожирением [5, 32, 120, 200]. У пациентов с указанием на наличие эпигастральных болей в анамнезе проводилась ФГДС, по результатам которой наличие хронического гастрита подтверждено у 29,0% обследуемых.

Полученные результаты способствовали проведению дополнительных исследований оценки КЖ пациентов с ожирением, выявлению особенностей ФР ожирения среди жителей Брянской области.

3.2. Оценка факторов риска и качества жизни пациентов с различными фенотипами ожирения

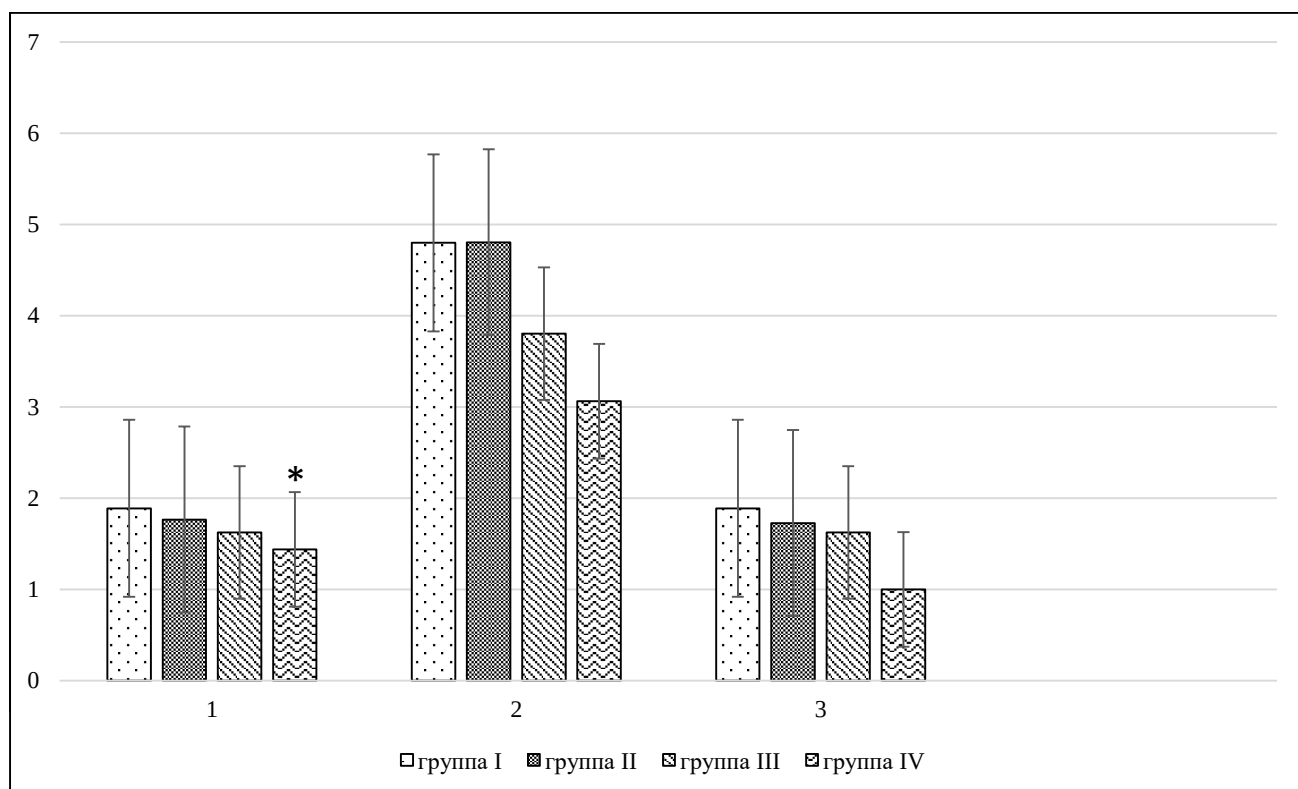
Согласно прогнозу ученых, до 2030 года распространенность ожирения у взрослого населения России может дать практически двукратный рост и достигнуть уровня в 2422,5 на 100 тыс. населения [47]. Многочисленные исследования доказали, что люди с ожирением имеют повышенный риск различных заболеваний и ранней смертности [21, 23, 142, 163]. Помимо рисков для здоровья, ожирение также оказывает негативное влияние на КЖ, определяемое как собственная оценка благополучия человека с учетом состояния физического и психического здоровья, социальных отношений, экологических и экономических факторов.

Существует большое количество трудов, посвященных оценке КЖ пациентов с ожирением [116, 118, 142, 160, 163], чаще всего в качестве основного метода оценки используется опросник SF-36. Как правило, сравнивается КЖ пациентов с нормальной массой тела и лиц с ожирением, а также КЖ пациентов до и после снижения веса различными методами (диеты, физические нагрузки, медикаментозное и хирургическое лечение) [163].

Несмотря на большое количество работ, группы пациентов с ИЗМТ, МЗО и МНЗО, отдельно не выделяются. Также в опроснике SF-36 не учитываются многие ФР ожирения. Поэтому нами был разработан модифицированный

опросник, позволяющий учесть вышеуказанные особенности (см. Приложение 1). Градация ФР проводилась в баллах от 1 до 5, где максимальный балл 5 соответствовал отсутствию ФР ожирения. Анкетирование 45 ЗД, сопоставимых по возрасту и полу с лицами исследуемых групп, было осуществлено для определения валидности разработанного нами опросника по оценке КЖ.

Известно, что одним из основных ФР в развитии ожирения является употребление высококалорийной пищи [24, 55, 116, 118, 160] и нарушение пищевого поведения [143]. Согласно полученным данным (Рисунок 2), пристрастие к употреблению жирной пищи отмечают 87,5% респондентов с МНЗО, 62,5% МЗО и 55,8% с ИЗМТ, что гораздо выше по сравнению со ЗД (20,0%), $p < 0,001$. Сладкую пищу предпочитают 73,2% пациентов IV группы, 57,8% III группы, 53,2% II группы по сравнению с лицами I группы (28,9%), $p < 0,001$.



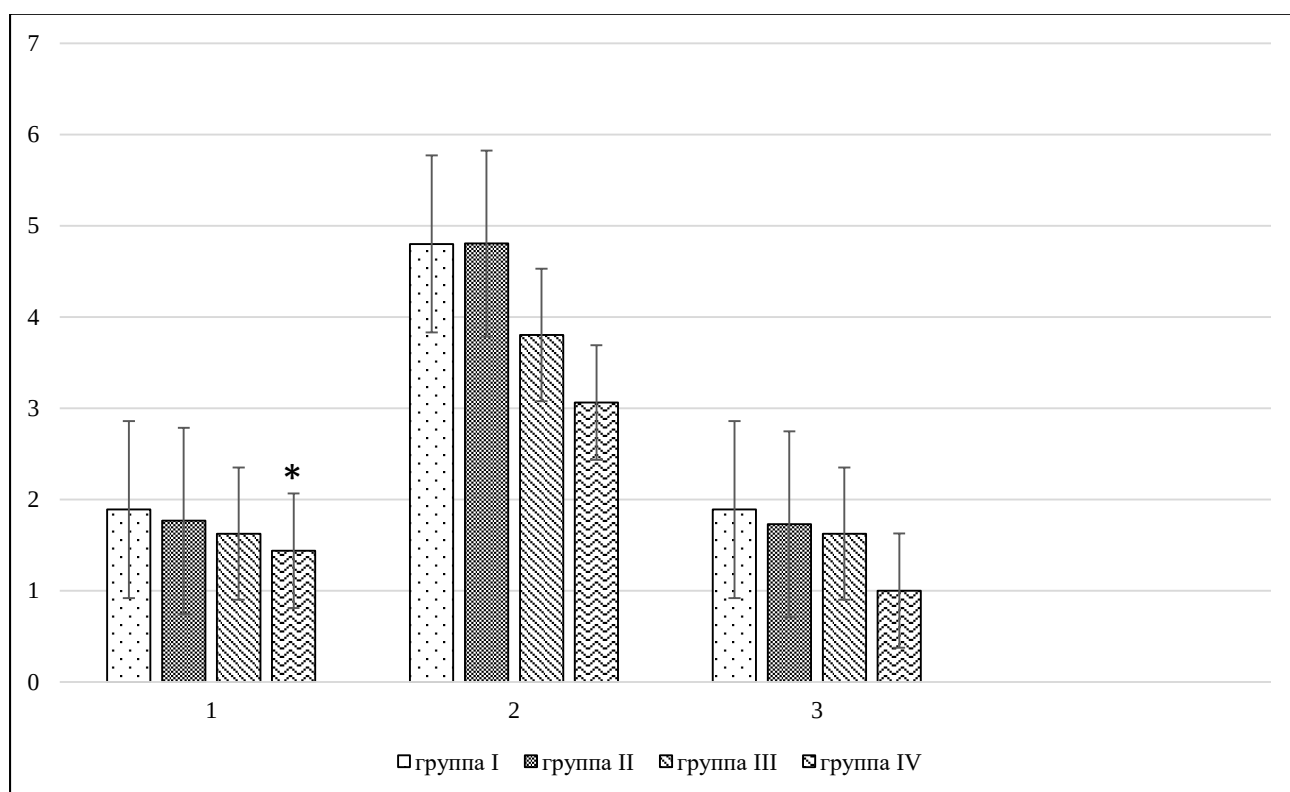
Примечание: 1 – жирная пища; 2 – фастфуд; 3 – мучные изделия; 4 – сладкие продукты; 5 – нарушение пищевого поведения

* $p < 0,05$, по сравнению с ЗД (здесь и на Рисунках 3-9, 11-20, 22, 24-30)

Рисунок 2 – Показатели баллов в отношении особенностей питания

Мучные изделия чаще употребляют в пищу пациенты с МЗО (69,6%), с МНЗО (81,2%), с ИЗМТ (59,7%) по сравнению со ЗД (37,8%), $p < 0,001$. Фастфудом злоупотребляют пациенты с МНЗО (75,0%) и МЗО (62,5%) по сравнению со ЗД (40,0%), $p = 0,002$.

У 58,9% пациентов с МЗО и 53,1% с МНЗО чаще наблюдалось нарушение пищевого поведения по сравнению со ЗД (22,2%), $p < 0,001$. Сравнительный анализ социально-демографических факторов представлен на Рисунке 3.



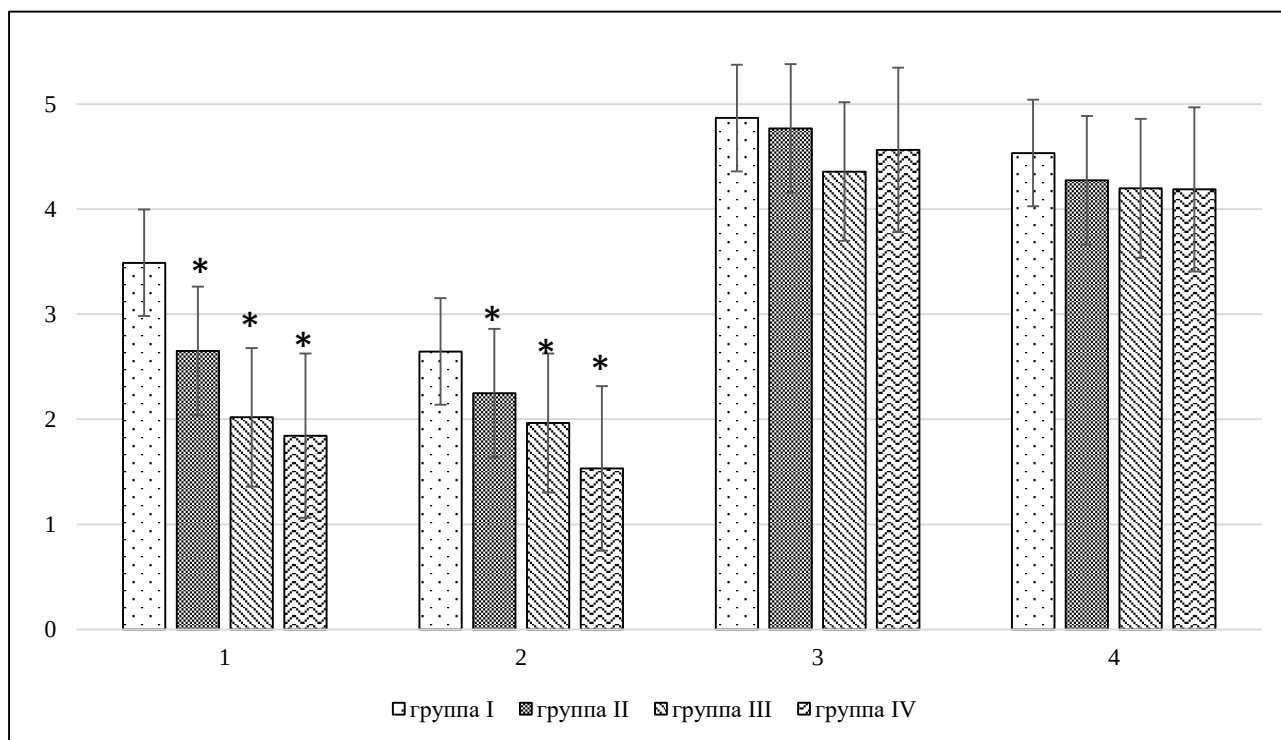
Примечание: 1 – возраст; 2 – пол; 3 – семейное положение; 4 – образование; 5 – социальное положение

Рисунок 3 – Показатели баллов в отношении социально-демографических факторов

По семейному положению статистически значимых различий у пациентов по сравнению со здоровыми выявлено не было.

Установлено, что мужчин с ИЗМТ и ожирением меньше, чем женщин, что согласуется с литературными источниками о том, что гендерные различия могут быть одним из ФР ИЗМТ и ожирения [32, 59, 201].

По образованию и социальному положению статистически значимых различий в общей массе исследуемых зарегистрировано не было, но было отмечено, что у женщин с высшим образованием выявлена меньшая склонность к ожирению, что подтверждается исследованием Ю.А. Балановой и соавт. [32]. В ходе исследования был проведен анализ поведенческих факторов в отношении ФР ожирения и метаболических нарушений (Рисунок 4).

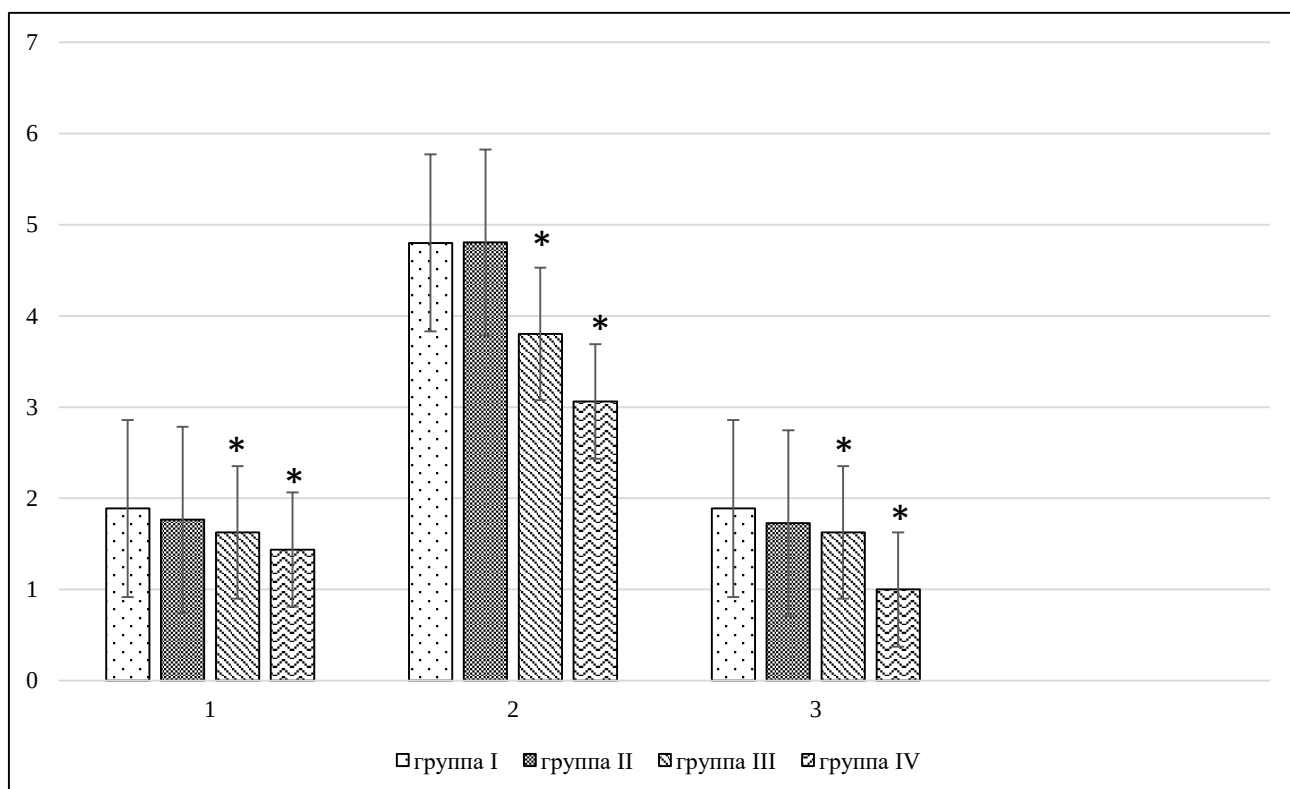


Примечание: 1 – физическая активность; 2 – стрессы; 3 – курение; 4 – алкоголь

Рисунок 4 – Показатели баллов в отношении поведенческих факторов

Известно, что низкая физическая активность способствует набору веса [163]. Согласно нашим данным, малоподвижный образ жизни ведут 71,4% пациентов с МЗО и 81,2% пациентов с МНЗО, $p < 0,001$. По результатам опроса выявлена прямая зависимость ожирения и низкой стрессоустойчивости пациентов. Низкую стрессоустойчивость у себя отметили 75,0% лиц III группы и 84,4% – IV группы, $p < 0,001$. Статистически значимых различий в отношении курения и употребления алкоголя в отношении пациентов с ИЗМТ, МЗО и МНЗО не выявлено. Сравнительный анализ прочих факторов (наследственность, нарушения сна, хронические заболевания) представлен на Рисунке 5. Установлено, что 79,4%

опрошенных с МНЗО, 69,3% с МЗО имеют генетическую предрасположенность, что соответствует литературным данным [59, 83, 160].



Примечание: 1 – наследственность; 2 – нарушение сна; 3 – хронические заболевания

Рисунок 5 – Показатели баллов в отношении наследственности, нарушения сна, хронических заболеваний

Для пациентов с МЗО и МНЗО более характерно нарушение сна, по сравнению со здоровыми лицами и с ИЗМТ ($p < 0,001$).

Известно, что наличие хронических заболеваний является одним из факторов риска ожирения [63, 150]. Согласно полученным нами данным, 41,1% пациентов III группы и 96,9% - IV группы имеют хронические заболевания.

При оценке суммарного балла ФР ожирения были выявлены статистически значимые различия показателей между I и III группой ($p = 0,002$) и I и IV группой ($p < 0,001$). Общий балл ФР составил $58,7 \pm 1,8$ баллов у лиц с нормальной массой тела, $44,4 \pm 1,2$ - у пациентов с МЗО и $41,4 \pm 1,3$ – при МНЗО (Рисунок 6).

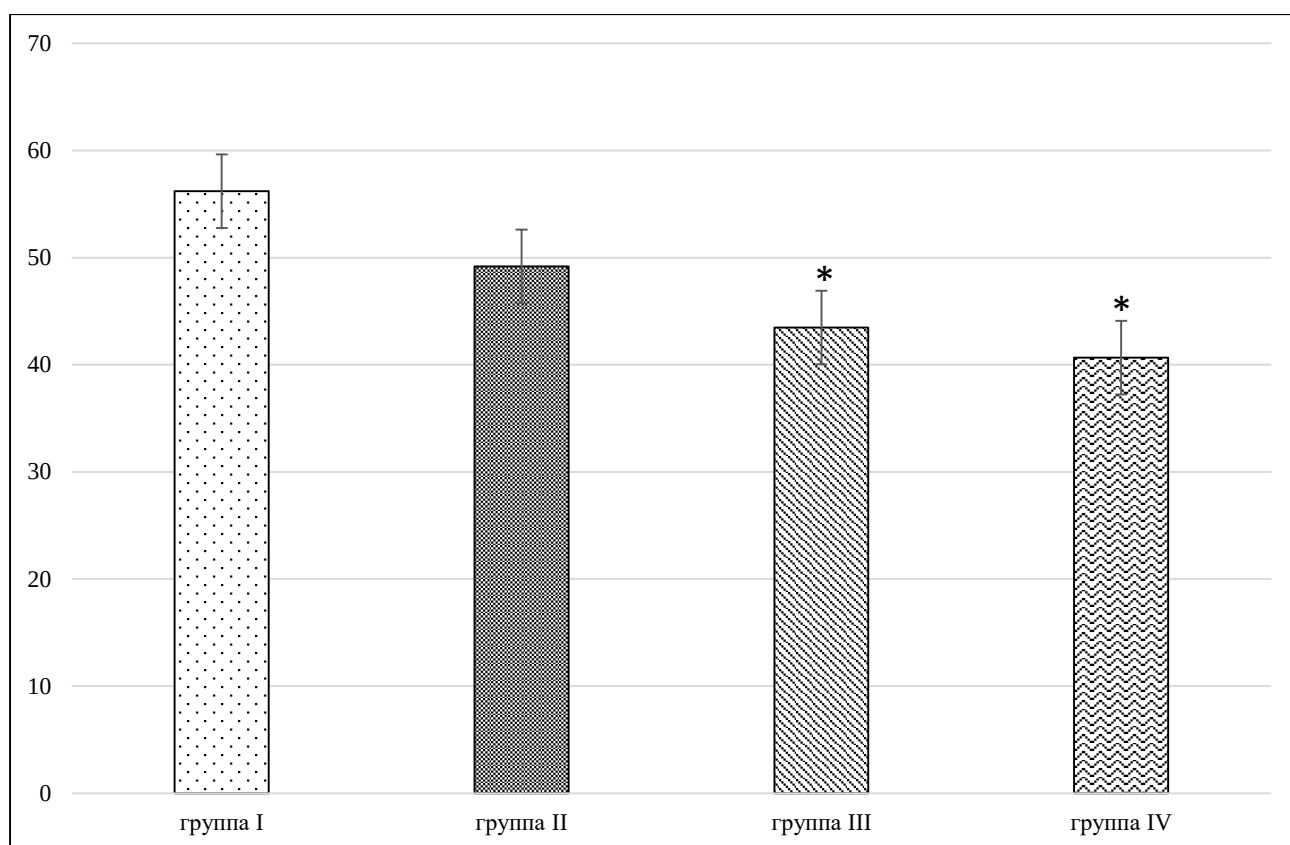


Рисунок 6 – Суммарный балл факторов риска ожирения

В ходе исследования, согласно опроснику SF-36, был проведен анализ составляющих физического и психологического компонентов здоровья респондентов (Таблица 5).

Установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами респондентов в отношении физического компонента здоровья. У пациентов III и IV группы физическая составляющая имеет более низкое значение, чем у лиц с избыточной и нормальной массой тела.

При детальном анализе выявлено, что показатели физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья самые низкие у пациентов с МЗО и МНЗО.

При опросе установлено, что у 42,6% лиц с МЗО и МНЗО вызывают проблемы умеренные физические нагрузки, им тяжело передвинуть стол,

поработать с пылесосом, нести сумку с продуктами, пройти расстояние больше одного километра, наклониться, встать на колени, присесть на корточки.

Таблица 5 – Анализ составляющих физического и психологического компонентов здоровья

Показатели Me (Q ₁ – Q ₃)	Группы пациентов				p
	I	II	III	IV	
Физический компонент здоровья	50 (43-57)	47 (40-52)	41(32-49)	41(36-38)	p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
PF	90 (80-100)	85 (65-95)	68 (44-90)	65 (30-85)	p ₁ =0,072 p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
RP	100 (50-100)	50 (25-100)	50 (0-81)	38 (0-100)	p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ =0,002*
BP	74 (51-100)	74 (51-84)	62 (41-84)	52 (41-66)	p ₁ =0,065 p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
GH	60 (50-77)	50 (35-62)	45 (28-57)	40 (30-56)	p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ =0,002*
Психологический компонент здоровья	43 (33-53)	43 (39-51)	41 (33-48)	41 (34-49)	p ₁ =0,171 p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
VT	60 (50-70)	55 (50-70)	48 (35-65)	55 (34-70)	p ₁ <0,024* p ₂ =0,001* p ₃ <0,001*
SF	75 (62-88)	62 (50-88)	62 (50-87)	62 (50-88)	p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*
RE	67 (33-100)	67 (33-100)	33 (0-100)	33 (0-67)	p ₁ <0,001* p ₂ =0,076 p ₃ <0,001*
MH	60 (48-76)	64 (48-72)	50 (40-69)	60 (39-68)	p ₁ =0,085 p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*

Согласно полученным данным, у пациентов с МНЗО по сравнению с МЗО наблюдалось снижение интенсивности боли в 1,2 раза и баллов ролевого

функционирования, обусловленного физическим состоянием, в 1,3 раза. Обращает на себя внимание низкое значение данного показателя у лиц с ИЗМТ, выявлено, что 29,9% лиц с ИЗМТ испытывают трудности при подъеме пешком по лестнице в несколько пролетов, пройти расстояние в несколько кварталов.

Установлено, что показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, был значительно ниже у лиц с МЗО и МНЗО по сравнению с лицами с избыточной и нормальной массой тела, $p < 0,001$ (Таблица 5).

Анализ полученных показал, что 43,6% пациентов III и IV группы часто нервничают, чувствуют себя уставшими и печальными, а 26,5% подавленными и упавшими духом, это подтверждается выше приведёнными данными о склонности к стрессам (75,0% у пациентов с МЗО и 84,4% с МНЗО) и нарушении сна (62,6% и у 68,7%, соответственно), что сопровождается привычкой употребления пищи поздно вечером, так называемым «заеданием стресса».

Выявлены статистически значимые различия между I и III группой, I и IV группой ($p < 0,05$), что говорит о тенденции снижения КЖ у пациентов с МЗО и МНЗО по сравнению с лицами с ИЗМТ и ЗД. Суммарный балл составил $93,0 \pm 1,4$ баллов у лиц с нормальной массой тела, $90,0 \pm 1,25$ – с ИЗМТ, $83,0 \pm 1,2$ балла у пациентов с МЗО, $82,0 \pm 1,1$ у пациентов с МНЗО (Рисунок 7).

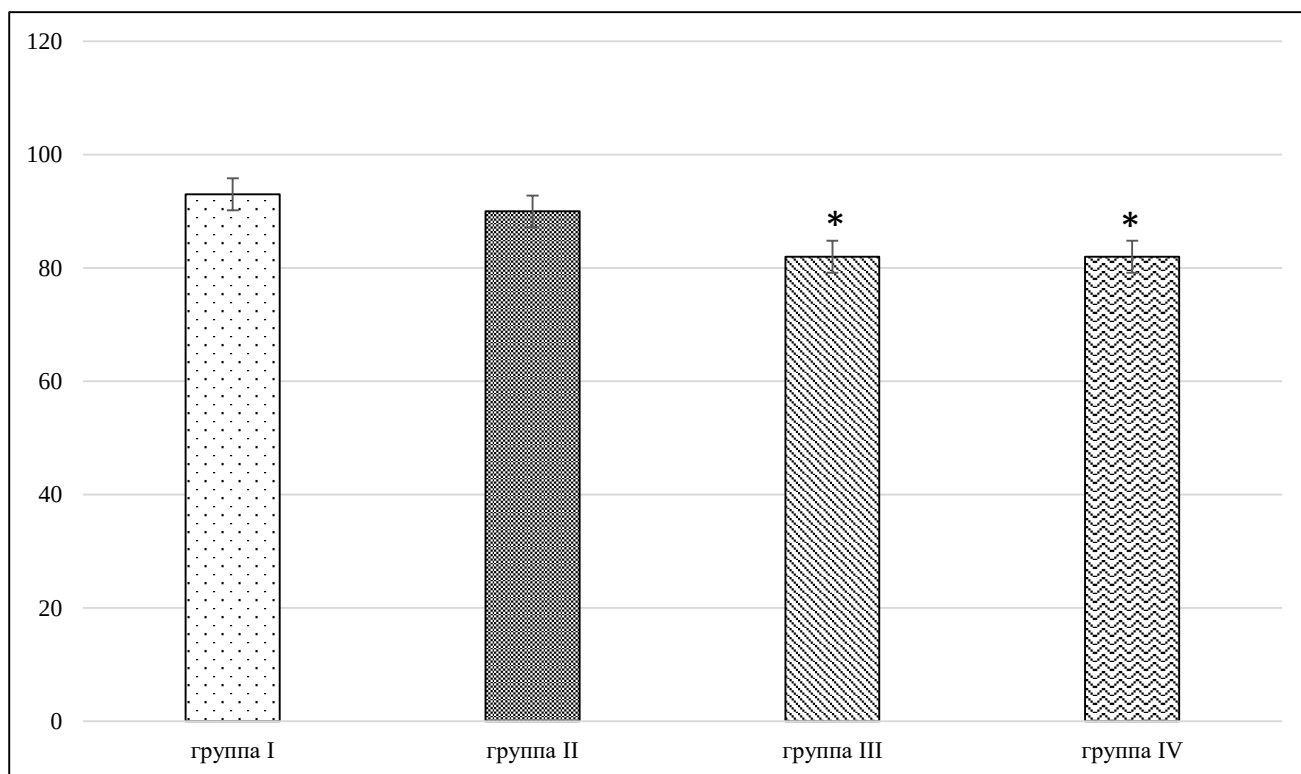


Рисунок 7 – Показатели суммарного балла физического и психологического компонентов здоровья

Показатели интегрального балла ФР ожирения, физического и психологического компонентов здоровья у лиц исследуемых групп представлены на Рисунке 8.

Максимально высокая сумма набранных баллов ($150 \pm 1,4$ – в группе ЗД) и $140 \pm 1,2$ – в группе ИЗМТ, $125 \pm 1,5$ – в группе МЗО, $119,5 \pm 1,2$ – в группе МНЗО, ($p < 0,05$) говорит о том, что у ЗД отмечалось более высокое КЖ и низкая степень ФР по сравнению с пациентами с различными фенотипами ожирения.

Проведённый анализ позволил составить портрет пациента с ожирением, характерный для Брянского региона, представителем которого является женщина среднего возраста, имеющая нерациональное питание и хронические заболевания, в том числе, сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, со снижением жизненных сил и проблемами в социальной и психоэмоциональной сфере, с низкими показателями общего здоровья и физического функционирования.

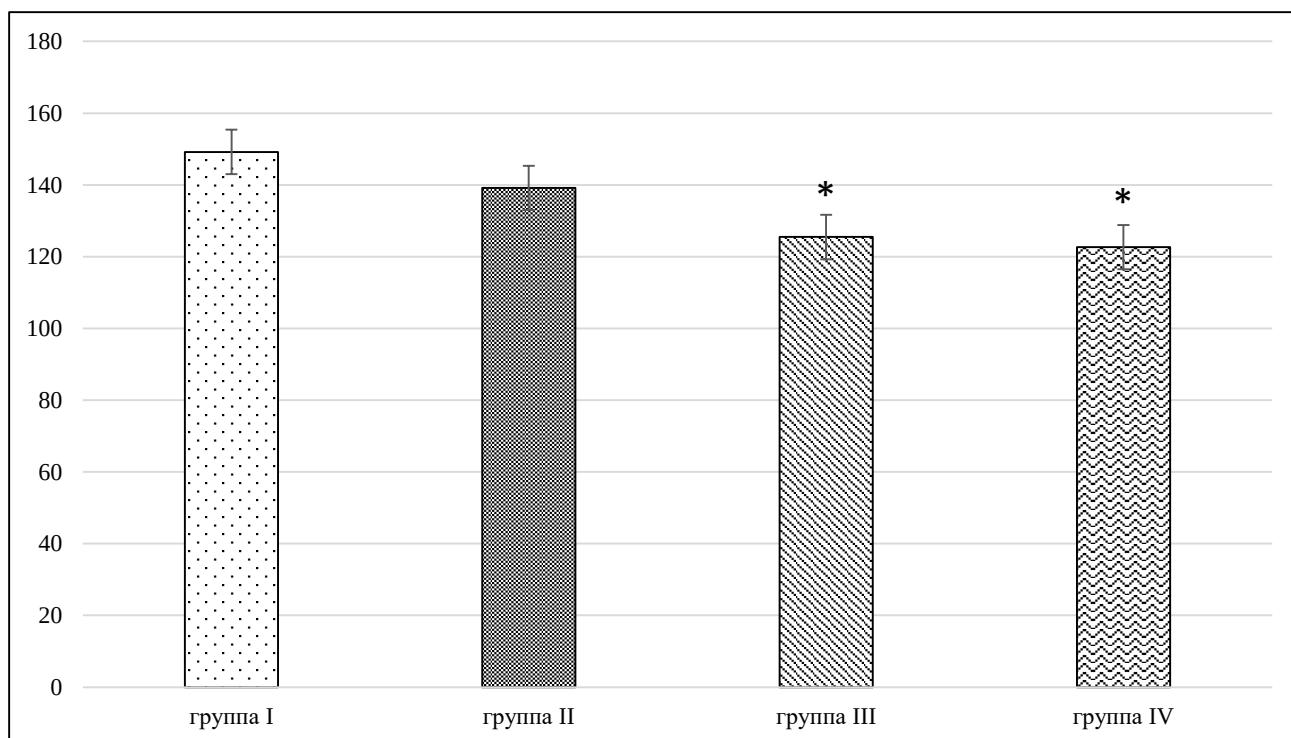


Рисунок 8 – Показатели интегрального балла физического, психологического компонентов здоровья и факторов риска ожирения

3.3. Изучение роли белков STAT и SOCS в патогенезе ожирения

В последние годы установлено, что основные компоненты JAK/STAT сигнальной системы, белки STAT, а также их антагонисты – белки SOCS модулируют множество процессов, происходящих в организме, включая ожирение, расход энергии, толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину и воспаление [110, 158, 216, 249, 250].

Известно, что ЖТ помимо адипоцитов содержит практически все типы клеток врожденного и адаптивного иммунитета, которые, кроме поддержания гомеостаза, индуцируют развитие хронического субклинического воспаления [215, 246, 249]. С этой точки зрения в последнее время интерес вызывает сигнальный путь JAK/STAT. Активация янус-киназ и их нижестоящих белков-преобразователей сигналов и активаторов транскрипции STAT необходима для передачи сигналов ростовых факторов и цитокинов, играющих важную роль в патофизиологии ожирения. STAT регулируют экспрессию генов, кодирующих

белки, участвующие в воспалении, молекулярной транс-сигнализации, апоптозе, ангиогенезе, адипогенезе и др. [250].

В последние годы понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе ремоделирования адипоцитов при ожирении, расширилось [203]. Однако подавляющее большинство исследований основано на использовании моделей животных и культур клеток, а экстраполирование таких результатов на патофизиологические аспекты ожирения человека достаточно дискутабельно. Также определение сывороточных значений концентраций белков STAT/SOCS представляет интерес в качестве возможных потенциальных предикторов ранних метаболических нарушений при ожирении.

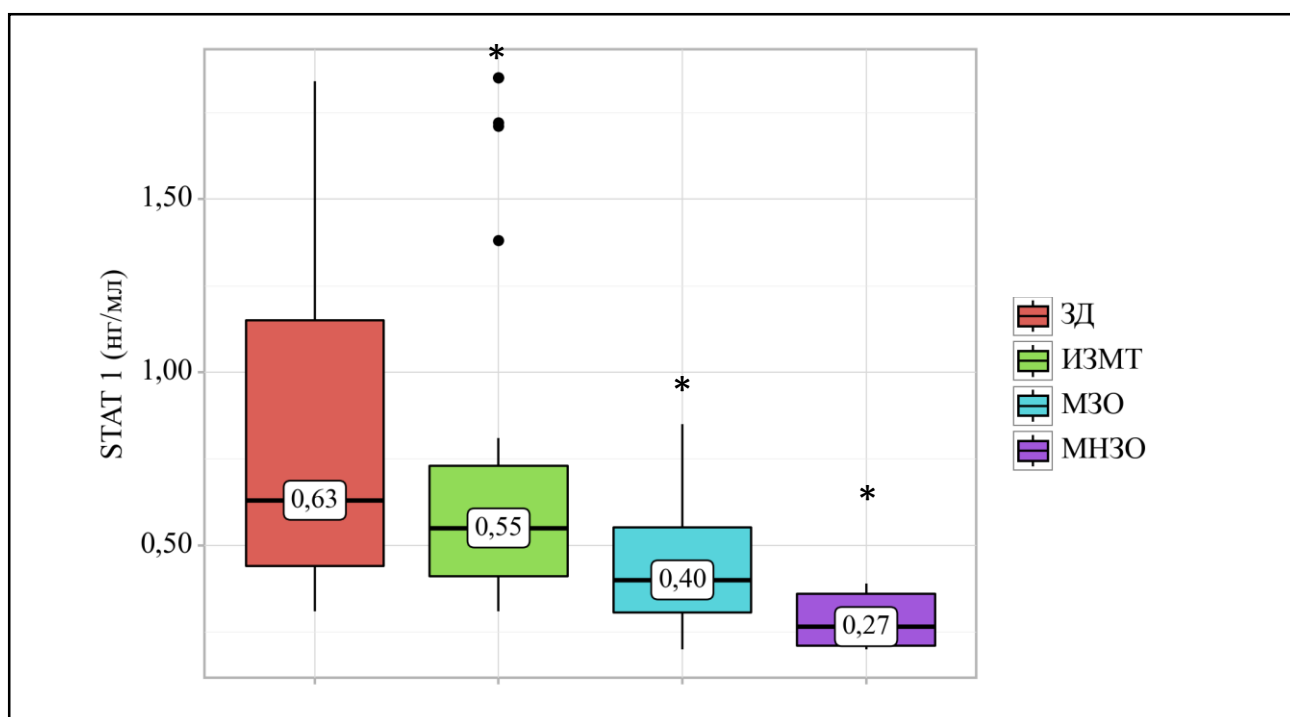
Это явилось предпосылкой к изучению особенностей показателей протеинов STAT 1,3,6 и SOCS 1,3,6 в сыворотке крови человека, а также установлению взаимосвязи исследуемых белков с данными клинικο-лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов с различными фенотипами ожирения.

3.3.1. Исследование роли STAT 1,3,6 у пациентов с избыточной массой тела, метаболически здоровым и нездоровым ожирением

Несмотря на то, что STAT-сигналинг и его адекватная регуляция играют важную роль в энергетическом гомеостазе [249, 250], имеющиеся в литературе данные о роли STAT-протеинов в контексте ожирения достаточно противоречивы [22, 235], что свидетельствует о сложной и многоуровневой регуляции метаболических процессов и воспалительных реакций при ожирении [216, 235, 249] и необходимости их дальнейшего изучения.

Как отмечалась нами ранее, STAT 1 играет важную роль при различных патологических процессах, связанных с инсулинорезистентностью [180], развитием хронического субклинического воспаления, преимущественно за счет перепрограммирования макрофагов в сторону фенотипа M1 и активации их цитотоксической и провоспалительной функции [85, 250]. Учитывая это,

представляло интерес исследовать особенности продукции STAT 1 протеина в сыворотке крови условно-здоровых лиц с нормальной массой тела, пациентов с ИЗМТ, МЗО, МНЗО [17, 22]. Как видно из Рисунка 9, уровень белка STAT 1 у пациентов с ИЗМТ, МЗО и МНЗО был достоверно ниже, чем у ЗД (0,63 [0,44; 1,15] нг/мл), ($p < 0,001$) [17], что может быть связано с чрезмерной востребованностью и расходом данного протеина для осуществления патофизиологических процессов при ожирении. При этом уровень сывороточного STAT 1 у пациентов с МНЗО был в 1,5 раза ниже по сравнению с лицами МЗО ($p < 0,001$).



Примечание: здесь и на рисунках 11-18, 25, 26 - ЗД – условно-здоровые лица, ИЗМТ – лица с избыточной массой тела, МЗО – лица с метаболически здоровым ожирением, МНЗО – лица с метаболически нездоровым ожирением

Рисунок 9 – Концентрация белка STAT 1 в сыворотке крови, нг/мл

Минимальные пороговые значения STAT 1 (0,2-0,25 нг/мл) регистрировались у 43,8% пациентов МНЗО с сопутствующей гиперлипидемией, что подтверждается установленной заметной отрицательной корреляционной связью количества STAT 1 и ТГ, КА, ОХ, ЛПНП, ЛПНОП и заметной

положительной связью с уровнем ЛПВП ($p < 0,001$; Таблица 6), и согласуется с данными литературы об участии активированного STAT 1 в регуляции липидного обмена [67, 180, 197, 235]. С помощью ROC-анализа у пациентов с ожирением была получена кривая зависимости сывороточного уровня STAT 1 и гиперлипидемии (площадь под ROC-кривой составила $0,803 \pm 0,077$ с 95% ДИ: $0,651 - 0,954$; $p = 0,002$) (Рисунок 10).

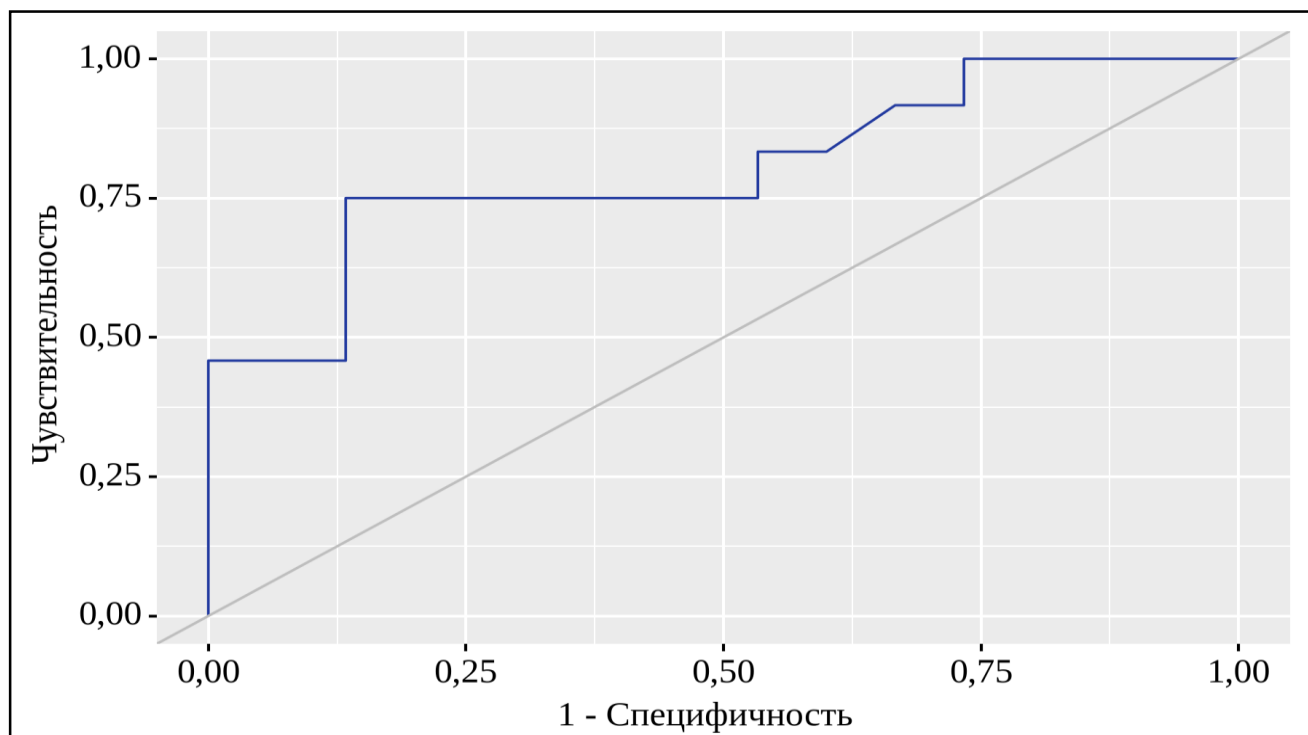


Рисунок 10 – Зависимость гиперлипидемии и STAT 1, ROC-кривая (нг/мл)

В результате полученных данных, чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 86,7%, при этом наиболее полно дисбаланс липидного профиля регистрировался наиболее выражено при показателях STAT 1 ниже 0,44 нг/мл. Вероятность прогнозирования метаболических нарушений с изменением липидного спектра возрастает в 3,3 раза при значении показателя STAT 1 ниже 0,44 нг/мл (ОШ=3,263; 95% ДИ: 1,089 – 9,776, $p < 0,05$).

Согласно современным представлениям, в отличие от STAT 1, который оказывает в основном воспалительное действие, STAT 3 обладает как про-, так и противовоспалительными эффектами, при этом приводящими к поляризации как M1, так и M2 макрофагов [67, 85, 134, 180, 192, 250]. Но несмотря на растущий

объём знаний о функции активатора транскрипции STAT 3 при различных воспалительных заболеваниях [197, 204, 216, 222, 248, 250, 286], его роль в метаболических нарушениях до сих пор является предметом дискуссий и нуждается в разъяснении. В связи с чем, представляло интерес определить концентрацию STAT 3 в сыворотке крови изучаемых групп пациентов, а также выявить его корреляцию с другими показателями. Мы наблюдали достоверное снижение сывороточной концентрации STAT 3 по мере прогрессирования патологического процесса по сравнению с ЗД (Рисунок 11). Так, по сравнению со ЗД, уровень белка STAT 3 был значительно ниже у пациентов II-IV групп и составил при ИЗМТ 0,65 [0,35; 0,77] нг/мл ($p>0,05$), при МЗО 0,39 [0,21; 0,64] нг/мл ($p=0,015$), при МНЗО 0,27 [0,15; 0,63] нг/м ($p<0,001$) [17, 20].

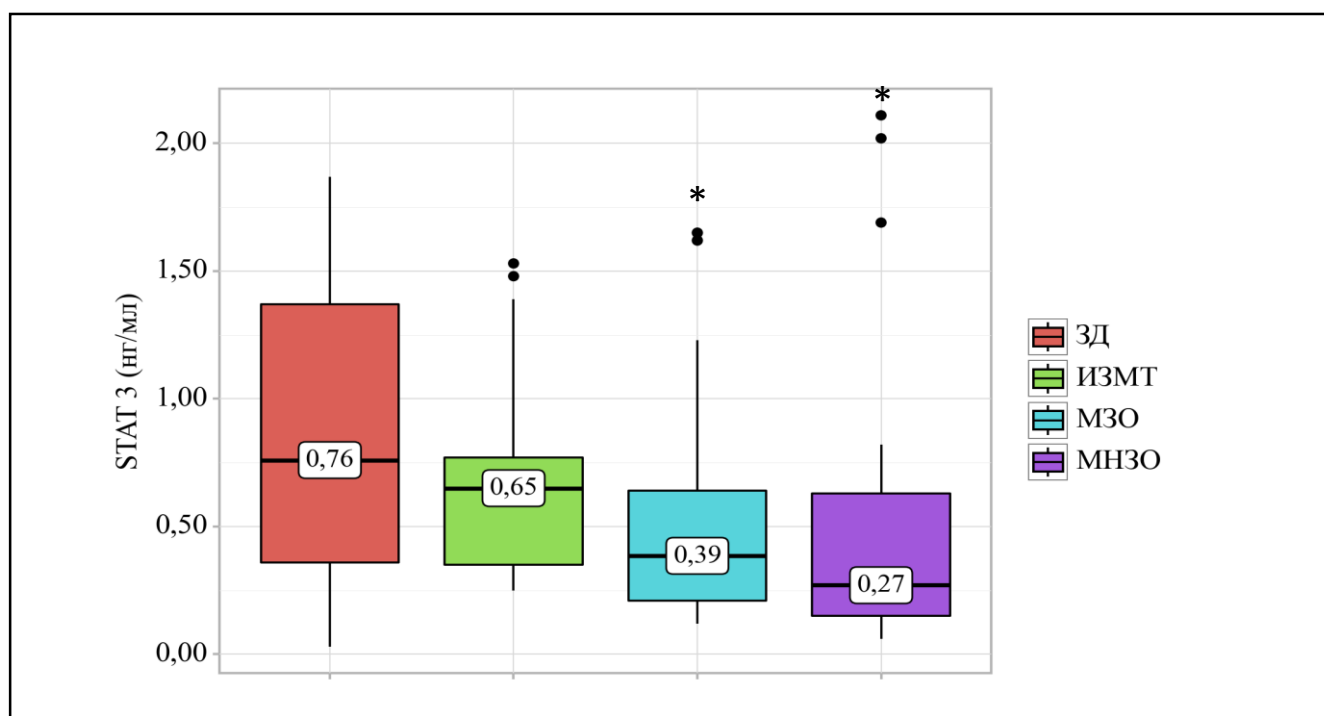


Рисунок 11 – Концентрация белка STAT 3 в сыворотке крови, нг/мл

Межгрупповые отличия значений STAT 3 у больных III и IV групп не регистрировались ($p>0,05$). Тем не менее, максимально высокие уровни STAT 3 (1,62 – 2,11 нг/мл) были выявлены у 8,0% пациентов с ожирением. Заслуживают внимания данные о минимальных значениях белка STAT 3 в сыворотке крови (0,06 – 0,27 нг/мл) у 50,0% пациентов с метаболически нездоровым фенотипом

ожирения, что может свидетельствовать об аберрантной иммуно-воспалительной реакции, вероятно, с поляризацией макрофагов в сторону M2 и продукцией цитокинов, способных ингибировать экспрессию STAT 3-сигнального пути.

В нашем исследовании получены данные о статистически значимых корреляционных зависимостях STAT 3 с показателями липидного спектра (ТГ, ЛПОНП, ОХ и ЛПВП), с более высокой прочностью связей у пациентов с МНЗО. Результаты полного корреляционного анализа сывороточного уровня STAT 3 и количественных переменных у пациентов с МЗО и МНЗО представлены в Таблице 6. Наименее изученным компонентом пути JAK/STAT является STAT 6, активируемый в ответ на сигнализацию ИЛ-4 и ИЛ-13, участвующий в поляризации Т-хелперов и макрофагов, с формированием, преимущественно, их противовоспалительного фенотипа [128, 242, 243, 244, 286]. Изучению дисрегуляции ИЛ-4/STAT 6 и ИЛ-13/STAT 6 при ряде воспалительных и ассоциированных с метаболическими нарушениями заболеваний посвящен ряд исследований последних лет [128, 192, 242, 243, 244]. Вместе с тем роль STAT 6 в метавоспалении сложна и неоднозначна, что обусловило наш интерес к его изучению при различных фенотипах ожирения.

Результаты проведенных исследований показали (Рисунок 12), что у всех пациентов с МНЗО определялся достоверно более низкий сывороточный уровень STAT 6 (0,18 [0,15; 0,64] нг/мл) по сравнению со ЗД. У пациентов с ИЗМТ и МЗО межгрупповых отличий значений STAT 6 и в сравнении со ЗД не регистрировалось ($p > 0,05$). Следует отметить, что при анализе индивидуальных показателей данного протеина у 59,4% больных МНЗО были получены максимально низкие значения STAT 6 в сыворотке крови (0,07–0,19 нг/мл), что, с одной стороны, может быть обусловлено «истощением» STAT 6-сигналинга на фоне его чрезмерной активации, характерной для хронического субклинического воспаления, с другой – возможным доминированием альтернативных сигнальных путей (NF- κ B, MAPK и др.), обеспечивающих подавление STAT 6, что согласуется с данными литературы [128, 192, 236, 242, 244].

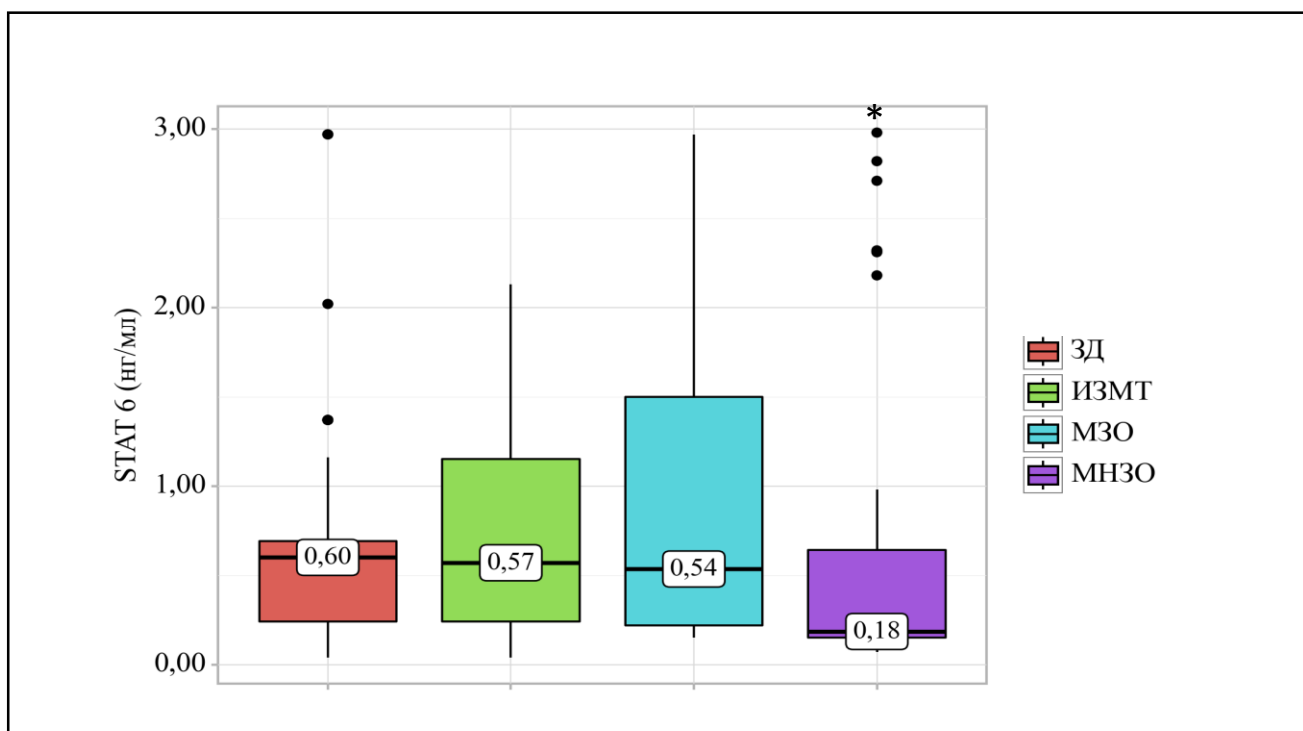


Рисунок 12 – Концентрация белка STAT 6 в сыворотке крови, нг/мл

По нашему мнению, необходимо учесть данные о снижении концентрации STAT 6 по мере прогрессирования патологического процесса (от ИЗМТ до МНЗО). Также, несмотря на уменьшение медианных значений показателя STAT 6, у пациентов с ИЗМТ и МЗО выявлена максимально широкая вариабельность значений STAT 6 [17]. Выявленные статистически значимые отрицательные корреляционные зависимости между STAT 6 и ЛПНП, STAT 6 и КА, STAT 6 и ОХ (Таблица 6) у пациентов III и IV групп свидетельствуют о вовлеченности STAT 6-сигналинга в регуляцию липидного обмена.

Таблица 6 – Корреляция сывороточных уровней белков STAT 1,3,6 и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
STAT 1 – ИМТ	-0,391	Умеренная	0,040*	-0,575	Заметная	<0,001*
STAT 1 – САД	0,178	Слабая	0,364	-0,169	Слабая	0,355
STAT 1 – ДАД	0,086	Нет связи	0,665	-0,046	Нет связи	0,804
STAT 1 – лейкоциты	0,195	Слабая	0,321	0,043	Нет связи	0,815
STAT 1 – СОЭ	0,008	Нет связи	0,966	-0,361	Умеренная	0,043*
STAT 1 – АЛТ	0,061	Нет связи	0,757	-0,253	Слабая	0,163
STAT 1 – АСТ	-0,118	Слабая	0,551	-0,353	Умеренная	0,047*
STAT 1 – глюкоза	0,025	Нет связи	0,901	-0,165	Слабая	0,368
STAT 1 – ТГ	-0,394	Умеренная	0,038*	-0,588	Заметная	<0,001*
STAT 1 – ЛПВП	0,482	Умеренная	0,009*	0,609	Заметная	<0,001*
STAT 1 – ЛПНП	-0,450	Умеренная	0,016*	-0,597	Заметная	<0,001*
STAT 1 – ЛПОНП	-0,392	Умеренная	0,039*	-0,588	Заметная	<0,001*
STAT 1 – КА	-0,553	Заметная	0,002*	-0,528	Заметная	0,002*
STAT 1 – ОХ	-0,428	Умеренная	0,023*	-0,552	Заметная	0,001*
STAT 3 – ИМТ	-0,284	Слабая	0,143	-0,541	Заметная	0,001*
STAT 3 – САД	0,163	Слабая	0,408	-0,069	Нет связи	0,709
STAT 3 – ДАД	-0,007	Нет связи	0,973	-0,004	Нет связи	0,982
STAT 3 – лейкоциты	0,162	Слабая	0,411	0,098	Нет связи	0,594
STAT 3 – СОЭ	-0,035	Нет связи	0,858	-0,456	Умеренная	0,009*
STAT 3 – АЛТ	0,020	Нет связи	0,920	-0,138	Слабая	0,452
STAT 3 – АСТ	0,018	Нет связи	0,929	-0,109	Слабая	0,551
STAT 3 – глюкоза	-0,344	Умеренная	0,073	0,131	Слабая	0,475
STAT 3 – ТГ	-0,363	Умеренная	0,057	-0,558	Заметная	<0,001*
STAT 3 – ЛПВП	0,359	Умеренная	0,061	0,529	Заметная	0,002*
STAT 3 – ЛПНП	-0,415	Умеренная	0,028*	-0,471	Умеренная	0,006*
STAT 3 – ЛПОНП	-0,363	Умеренная	0,058	-0,558	Заметная	<0,001*
STAT 3 – КА	-0,469	Умеренная	0,012*	-0,450	Умеренная	0,010*
STAT 3 – ОХ	-0,428	Умеренная	0,023*	-0,501	Заметная	0,003*
STAT 3 – STAT1	0,481	Умеренная	0,010*	0,694	Заметная	<0,001*
STAT 6 – ИМТ	-0,128	Слабая	0,515	-0,477	Умеренная	0,006*
STAT 6 – САД	0,044	Нет связи	0,823	-0,229	Слабая	0,208
STAT 6 – ДАД	-0,059	Нет связи	0,767	-0,227	Слабая	0,212
STAT 6 – лейкоциты	0,049	Нет связи	0,804	0,240	Слабая	0,185
STAT 6 – СОЭ	0,350	Умеренная	0,068	-0,472	Умеренная	0,006*
STAT 6 – АЛТ	0,126	Слабая	0,524	-0,029	Нет связи	0,873
STAT 6 – АСТ	0,132	Слабая	0,502	-0,109	Слабая	0,553
STAT 6 – глюкоза	-0,165	Слабая	0,401	0,062	Нет связи	0,737
STAT 6 – ТГ	-0,165	Слабая	0,403	-0,389	Умеренная	0,028*
STAT 6 – ЛПВП	0,487	Умеренная	0,009*	0,231	Слабая	0,203
STAT 6 – ЛПНП	-0,570	Заметная	0,002*	-0,191	Слабая	0,295
STAT 6 – ЛПОНП	-0,166	Слабая	0,399	-0,389	Умеренная	0,028*

Продолжение Таблицы 6

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
STAT 6 – КА	-0,570	Заметная	0,002*	-0,230	Слабая	0,204
STAT 6 – ОХ	-0,461	Умеренная	0,014*	-0,269	Слабая	0,137
STAT 6 – STAT 1	0,416	Умеренная	0,028*	0,315	Умеренная	0,079
STAT 6– STAT 3	0,390	Умеренная	0,040*	0,447	Умеренная	0,010*

У 10,4% лиц с ИЗМТ и нарушениями липидного спектра наблюдалась заметная отрицательная корреляция между концентрацией STAT 6 и ЛПНП ($\rho=-0,514$; $p=0,005$), умеренная отрицательная связь между STAT 6 и КА ($\rho=-0,469$; $p=0,012$), ОХ ($\rho=-0,458$; $p=0,014$).

Следует отметить, что при проведении анализа зависимости STAT 1,3,6 от пола, возраста, ИМТ и показателей АД у пациентов с различными фенотипами ожирения, нам не удалось выявить прочных корреляционных связей, за исключением концентрации STAT 1 и возраста у пациентов III группы (при увеличении возраста наблюдалось уменьшение концентрации белка в сыворотке крови ($\rho=-0,490$; $p=0,008$)).

Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают значимую патофизиологическую роль основных компонентов JAK/STAT-сигналинга - активаторов транскрипции STAT 1,3,6 в патогенезе метаболически здорового и нездорового ожирения. При этом их участие в метавоспалении при ожирении не ограничивается простым «включением» или «выключением» низкоуровневого воспалительного процесса, а, вероятно, проявляется в тонкой регуляции иммунометаболизма.

3.3.2. Изучение роли SOCS 1,3,6-белков при метаболически здоровом и нездоровом фенотипах ожирения

Как известно, основной функцией белков SOCS является блокирование передачи сигнала к STAT от цитокиновых рецепторов [123, 237, 238]. Согласно современным литературным данным, метаболическое воспаление, наблюдаемое при ожирении, приводит к активации белков SOCS в гипоталамусе, печени, мышцах и жировой ткани [238], однако особенности функционирования данных протеинов у людей, имеющих избыточную массу тела и ожирение, изучены недостаточно. Учитывая важную роль белков SOCS 1,3,6 в сигнальной системе JAK/STAT в качестве регуляторов обратной связи, представляло интерес исследование их сывороточных концентраций по мере увеличения массы тела и прогрессирования ожирения (Рисунок 13).

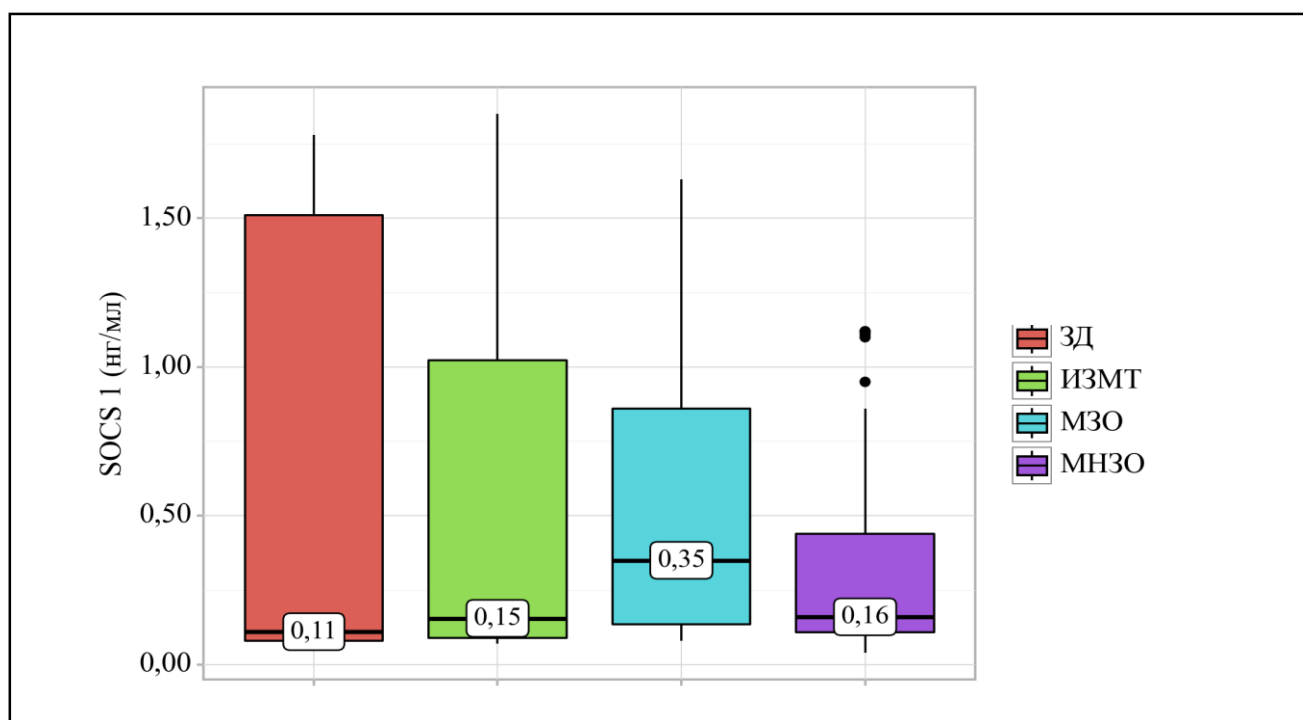


Рисунок 13 – Концентрация белка SOCS 1 в сыворотке крови, нг/мл

Как видно из данных, представленных на Рисунке 13, концентрации SOCS 1 у больных исследуемых групп, по сравнению со ЗД, характеризовались

увеличением медианных значений при ИЗМТ (0,15 нг/мл), МЗО (0,35 нг/мл) и МНЗО (0,16 нг/мл) на фоне сокращения межквартильного размаха значений показателя от II к IV группе. Зарегистрированы статистически значимые различия концентрации SOCS 1 у пациентов с ИЗМТ и МЗО, МЗО и МНЗО, однако между II и IV группами они отсутствовали ($p>0,05$).

Максимальные уровни SOCS 1 (повышение до 1,5 нг/мл и выше) были отмечены у 7,0% с ИЗМТ и 26,7% ЗД. У 33,3% ЗД регистрировались минимальные значения SOCS 1 (0,05-0,09 нг/мл), что может быть обусловлено индивидуальными генетическими вариациями, влияющими на экспрессию и активность SOCS 1.

Более низкие значения SOCS 1 у пациентов с МНЗО по сравнению с МЗО, возможно, объясняются расходом SOCS 1 на подавление активации STAT 1 и STAT 3, что согласуется с данными литературы [123, 222] и дополнительно было подтверждено полученными в нашем исследовании низкими значениями STAT 1 и STAT 3 у пациентов с МНЗО.

Повышение концентрации SOCS 1 в сыворотке крови регистрировались у 32,6% пациентов с МЗО на фоне измененного липидного профиля, что подтверждает участие SOCS 1 в регуляции холестерина метаболизма, и согласуется с полученными данными о статистически значимой корреляционной зависимости SOCS 1 с ТГ, ОХ, ЛПНП, ЛПНОП, ЛПВП, КА ($p<0,001$; Таблица 7).

У пациентов с ИЗМТ и нарушениями липидного профиля наблюдалась корреляционная зависимость между SOCS 1 и показателями липидного спектра. Кроме того, было установлено повышение сывороточного SOCS 1 у пациентов IV группы по мере прогрессирования ожирения. Так, уровень белка SOCS 1 у лиц с ожирением 1 степени составил 0,08 [0,05;0,12] нг/мл, со 2 степенью – 0,15 [0,05;0,23] нг/мл, с 3 степенью – 0,28 [0,22;0,34] нг/мл; $p<0,001$. Обращает внимание повышение SOCS 1 у лиц с МНЗО, наличием атеросклероза и 3 степени ожирения (ИМТ 41-44,5 кг/м²), что подтверждает данные литературных источников об участии SOCS 1 в процессе адипогенеза.

Известно, что другой супрессор цитокиновой сигнализации – SOCS 3 ингибирует сигнальные пути, активируемые как различными цитокинами (ИЛ-6, ИФН- γ и др.), так и гуморальными медиаторами, что приводит к ингибированию активации STAT 3, и делает SOCS 3 важным фактором в контроле воспаления и поддержании гомеостаза [85, 96, 181].

При изучении содержания SOCS 3 в сыворотке крови (Рисунок 14) наиболее значимые изменения, с повышением медианных значений до 1,25 нг/мл, отмечались у пациентов с ИЗМТ, что может служить вероятным маркером начального адаптивного ответа организма на развивающееся метавоспаление.

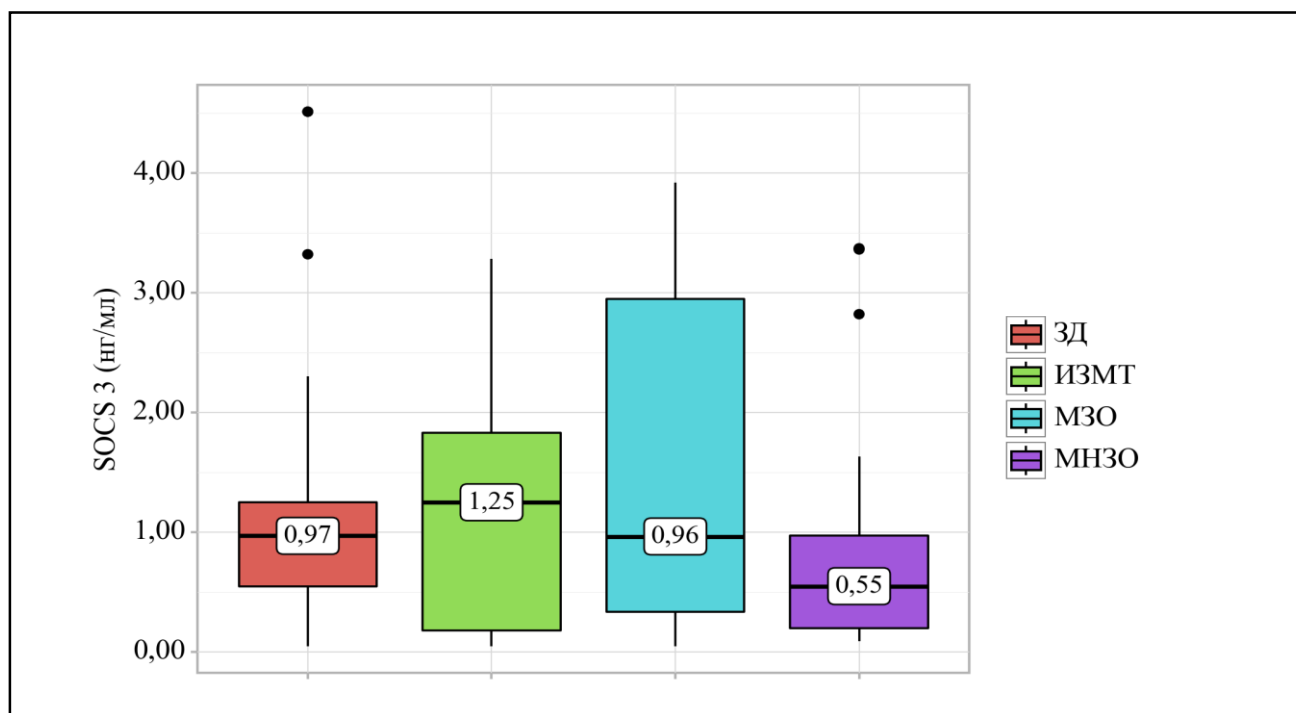


Рисунок 14 – Концентрация белка SOCS 3 в сыворотке крови, нг\мл

В сыворотке крови больных МЗО отмечался максимально широкий межквартильный размах значений SOCS 3 от 0,33 до 2,94 нг/мл (с медианой 0,96 нг/мл), наиболее высокие значения SOCS 3 (на уровне 3,21-3,92 нг/мл) были установлены у 21,4% лиц. Вместе с тем, у пациентов с МНЗО наблюдалось снижение уровня белка SOCS 3, как по сравнению со ЗД, так и лицами с МЗО (в 1,8 раза в обоих случаях), что, вероятно, связано с ослаблением торможения

сигнальных путей и может приводить к неконтролируемой активации продукции провоспалительных медиаторов, способствуя развитию и поддержанию хронического низкоуровневого воспаления, что согласуется с данными литературы [85, 96, 284].

В ходе исследования было установлено, что минимальные пороговые значения SOCS 3 (0,09-0,21 нг/мл) регистрировались у 31,25% пациентов с МНЗО. Вероятно, такой уровень экспрессии SOCS 3 связан с его расходом на ингибирование STAT 3 и дисрегуляцией воспалительного каскада на фоне метавоспаления. Полученные результаты согласуются с исследованиями других авторов [85, 103, 284] о неоднозначной роли белка SOCS 3 при метаболических нарушениях. Межгрупповые отличия значений SOCS 3 у пациентов с ИЗМТ и МЗО не наблюдались ($p>0,05$) - Рисунок 14.

Из результатов, представленных в Таблице 7, видно, что у пациентов III и IV группы наблюдается статистически значимая корреляция концентрации SOCS 3 в сыворотке крови и показателей липидного обмена (ТГ, ОХ, ЛПНП, ЛПНОП, ЛПВП, КА).

Заслуживают внимания максимально высокие значения SOCS 3 у пациентов с ИЗМТ в сочетании с максимально низкими значениями STAT 3, с установленной отрицательной высокой корреляционной зависимостью ($\rho=-0,779$; $p<0,001$), что, как отмечалось нами ранее, вероятно, подтверждает блокирующее действие белков SOCS на передачу сигнала к STAT от цитокиновых рецепторов и согласуется с данными литературы [85, 238, 239, 284]. При анализе внутригрупповых особенностей продукции SOCS 3 в зависимости от степени ожирения у пациентов IV группы было отмечено парадоксальное повышение концентрации SOCS 3 при ожирении 3 степени до 3,37 нг/мл, может быть связано со стрессом эндоплазматического ретикулума, сопровождающимся активацией различных сигнальных путей и транскрипционных факторов, ассоциированных с SOCS 3, что является одним из важных составляющих патогенеза ожирения по данным последних лет [65, 115, 285].

Наряду с SOCS 3, одним из супрессоров цитокиновой сигнализации является SOCS 6, который может взаимодействовать с различными сигнальными молекулами и белками (JAK, STAT и др.), вовлеченными в передачу сигналов от цитокинов [221]. Роль SOCS 6 при ожирении в настоящий момент является наименее изученной [164, 221, 237, 240], поэтому интересно было оценить уровни SOCS 6 у пациентов различными фенотипами ожирения. Сывороточные концентрации SOCS 6 у исследуемых пациентов представлены на Рисунке 15.

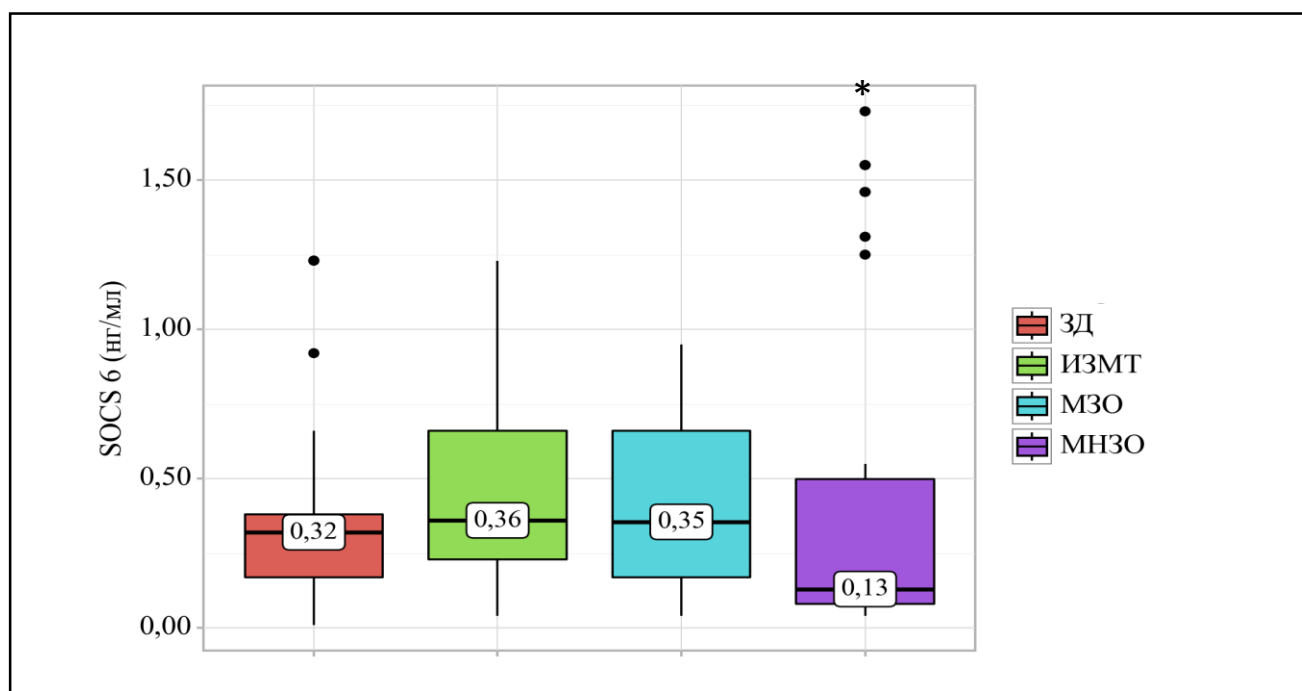


Рисунок 15 – Концентрация белка SOCS 6 в сыворотке крови, нг\мл

Согласно полученным данным, концентрация SOCS 6 у пациентов II и III групп практически не отличались от показателей ЗД ($p > 0,05$). При этом уровень SOCS 6 в сыворотке крови у пациентов с МНЗО был ниже, чем у лиц других групп [15] ($p < 0,05$). У 34,4% пациентов значения SOCS 6 находились на максимально низком уровне (0,04-0,08 нг/мл), что может свидетельствовать о дефектности негативного регуляторного контроля SOCS 6 в системе JAK/STAT/SOCS сигналинга при метаболически нездоровом фенотипе ожирения.

Следует отметить, что изменения продукции SOCS 6 и показатели липидного профиля пациентов в большинстве своем были взаимосвязаны (Таблица 7).

Таблица 7 – Корреляция SOCS 1,3,6 и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
SOCS 1 – ИМТ	0,276	Слабая	0,155	0,499	Умеренная	0,004*
SOCS 1 – САД	-0,073	Нет связи	0,711	0,214	Слабая	0,241
SOCS 1 – ДАД	-0,032	Нет связи	0,870	0,153	Слабая	0,403
SOCS 1 – лейкоциты	-0,460	Умеренная	0,014*	0,204	Слабая	0,264
SOCS 1 – СОЭ	-0,135	Слабая	0,494	0,130	Слабая	0,480
SOCS 1 – АЛТ	-0,111	Слабая	0,573	0,182	Слабая	0,318
SOCS 1 – АСТ	-0,078	Нет связи	0,694	0,207	Слабая	0,255
SOCS 1 – глюкоза	0,128	Слабая	0,517	0,318	Умеренная	0,076
SOCS 1 – ТГ	0,666	Заметная	<0,001*	0,505	Заметная	0,003*
SOCS 1 – ЛПВП	-0,645	Заметная	<0,001*	-0,591	Заметная	<0,001*
SOCS 1 – ЛПНП	0,626	Заметная	<0,001*	0,529	Заметная	0,002*
SOCS 1 – ЛПОНП	0,663	Заметная	<0,001*	0,505	Заметная	0,003*
SOCS 1 – КА	0,660	Заметная	<0,001*	0,544	Заметная	0,001*
SOCS 1 – ОХ	0,658	Заметная	<0,001*	0,448	Умеренная	0,010*
SOCS 1 – STAT 1	-0,557	Заметная	0,002*	-0,407	Умеренная	0,021*
SOCS 1 – STAT 3	-0,612	Заметная	<0,001*	-0,265	Слабая	0,143
SOCS 1 – STAT 6	-0,558	Заметная	0,002*	-0,013	Нет связи	0,946
SOCS 3 – ИМТ	0,346	Умеренная	0,072	0,685	Заметная	<0,001*
SOCS 3 – САД	-0,100	Нет связи	0,613	0,267	Слабая	0,139
SOCS 3 – ДАД	-0,141	Слабая	0,473	0,221	Слабая	0,225
SOCS 3 – лейкоциты	-0,003	Нет связи	0,986	0,063	Нет связи	0,733
SOCS 3 – СОЭ	-0,009	Нет связи	0,965	0,257	Слабая	0,155
SOCS 3 – АЛТ	0,118	Слабая	0,550	0,148	Слабая	0,420
SOCS 3 – АСТ	0,032	Нет связи	0,872	0,354	Умеренная	0,047*
SOCS 3 – глюкоза	0,190	Слабая	0,332	0,180	Слабая	0,324
SOCS 3 – ТГ	0,149	Слабая	0,448	0,641	Заметная	<0,001*
SOCS 3 – ЛПВП	-0,368	Умеренная	0,054	-0,694	Заметная	<0,001*
SOCS 3 – ЛПНП	0,562	Заметная	0,002*	0,590	Заметная	<0,001*
SOCS 3 – ЛПОНП	0,145	Слабая	0,463	0,641	Заметная	<0,001*
SOCS 3 – КА	0,469	Умеренная	0,012*	0,675	Заметная	<0,001*
SOCS 3 – ОХ	0,468	Умеренная	0,012*	0,548	Заметная	0,001*
SOCS 3 – STAT 1	-0,492	Умеренная	0,008*	-0,453	Умеренная	0,009*
SOCS 3 – STAT 3	-0,469	Умеренная	0,012*	-0,364	Умеренная	0,041*
SOCS 3 – STAT 6	-0,508	Заметная	0,006*	-0,097	Нет связи	0,598
SOCS 3 – SOCS 1	0,441	Умеренная	0,019*	0,645	Заметная	<0,001*

Продолжение Таблицы 7

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
SOCS 6 – ИМТ	0,324	Умеренная	0,092	0,256	Слабая	0,157
SOCS 6 – САД	-0,172	Слабая	0,381	0,248	Слабая	0,172
SOCS 6 – ДАД	-0,323	Умеренная	0,093	0,134	Слабая	0,465
SOCS 6 – лейкоциты	-0,075	Нет связи	0,704	0,128	Слабая	0,485
SOCS 6 – СОЭ	0,056	Нет связи	0,776	-0,054	Нет связи	0,767
SOCS 6 – АЛТ	0,206	Слабая	0,293	0,210	Слабая	0,248
SOCS 6 – АСТ	0,233	Слабая	0,232	0,317	Умеренная	0,077
SOCS 6 – глюкоза	0,068	Нет связи	0,732	0,156	Слабая	0,394
SOCS 6 – ТГ	0,310	Умеренная	0,108	0,207	Слабая	0,256
SOCS 6 – ЛПВП	-0,370	Умеренная	0,053	-0,364	Умеренная	0,041*
SOCS 6 – ЛПНП	0,422	Умеренная	0,025*	0,314	Умеренная	0,080
SOCS 6 – ЛПОНП	0,306	Умеренная	0,113	0,207	Слабая	0,256
SOCS 6 – КА	0,352	Умеренная	0,066	0,227	Слабая	0,212
SOCS 6 – ОХ	0,369	Умеренная	0,054	0,223	Слабая	0,220
SOCS 6 – STAT 1	-0,471	Умеренная	0,011*	-0,368	Умеренная	0,038*
SOCS 6 – STAT 3	-0,430	Умеренная	0,022*	-0,210	Слабая	0,248
SOCS 6 – STAT 6	-0,318	Умеренная	0,099	0,218	Слабая	0,230
SOCS 6 – SOCS 1	0,458	Умеренная	0,014*	0,435	Умеренная	0,013*
SOCS 6 – SOCS 3	0,554	Заметная	0,002*	0,417	Умеренная	0,018*

Статистически значимые различия при анализе зависимости SOCS 1,3,6 от пола и возраста у пациентов с МЗО и МНЗО нам не удалось выявить.

Надо отметить, что у лиц с ИЗМТ в большинстве не было выявлено статистически значимой корреляции между концентрацией белков SOCS 1,3,6, инструментальными показателями и биохимическими маркерами, кроме отрицательной высокой связи между уровнями SOCS 3 и STAT 3 ($\rho=-0,779$; $p<0,001$) и заметной корреляции между SOCS 6 и STAT 1 ($\rho=-0,620$; $p<0,001$), положительной умеренной связи между SOCS 6 и ЛПНП ($\rho=0,431$; $p=0,022$), КА ($\rho=0,411$; $p=0,030$), ОХ ($\rho=0,436$; $p=0,020$).

Установлено, что между белками SOCS 3 и STAT 3 у пациентов III ($\rho=-0,469$; $p=0,012$) и IV групп ($\rho=-0,364$; $p=0,041$) наблюдается умеренная отрицательная корреляционная связь. Это согласуется с литературными данными, указывающими, что SOCS 3 в основном индуцируется цитокинами, которые

активируют STAT 3 (ИЛ-6, ИЛ-10), и доказывает роль SOCS-белков у пациентов с ожирением в блокировании передачи сигнала к STAT [249]. Также наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляция между STAT 1 и SOCS 1, $p < 0,05$.

Нами зафиксирована отрицательная корреляционная связь между уровнем белков SOCS 3 и STAT 1 в сыворотке крови у метаболически здоровых ($\rho = -0,492$; $p = 0,008$) и нездоровых ($\rho = -0,453$; $p = 0,009$) пациентов с ожирением, что подтверждается литературными данными о связи делеции SOCS 3 и усилении экспрессии STAT 1 в гематопоетических клетках, активированных ИЛ-6 [284].

Установленные особенности сигнализации транскрипционных факторов STAT 1, STAT 3, STAT 6 у лиц с различными фенотипами ожирения могут быть обусловлены дефектом негативного регуляторного контроля SOCS-белками.

Таким образом, взаимодействия между STAT и SOCS молекулами демонстрируют сложную сеть регуляции метаболических процессов и воспалительных реакций при ожирении и важность их детального анализа при метавоспалении.

3.4. Исследование показателей морфогенных белков WNT сигнального пути у пациентов с избыточной массой тела, метаболически здоровым и нездоровым ожирением

Как известно, белки WNT являются важными медиаторами межклеточных коммуникаций и играют ключевую роль во многих фундаментальных процессах, связанных с миграцией, пролиферацией, дифференцировкой клеток различных тканей, как во время эмбриогенеза, так и в постнатальном периоде [257].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что активации WNT/ β -катенин сигнального пути, его различные компоненты и эффекторные молекулы также участвуют в регуляции метаболизма и развитии жировых тканей, действуя как модуляторы адипогенеза, проявляя про- и противовоспалительную активность [281, 283, 290]. Несмотря на то, что работами ряда авторов показана важность

WNT сигнального пути в адипогенезе [257, 277], основные исследования проводились на экспериментальных или животных моделях, а клинические данные противоречивы и немногочисленны. Также представляет интерес значение сывороточных концентраций белков WNT сигналинга как потенциальных ранних предикторов развития нарушений метаболизма при ожирении. Поэтому изучение особенностей продукции основных показателей WNT сигнального пути, а именно β -катенина, склеростина, GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1 и DVL-1 у лиц с избыточной массой тела и ожирением, а также установление взаимосвязи исследуемых морфогенных протеинов с клинико-лабораторными данными пациентов с различными фенотипами ожирения представлялось важным.

Ввиду отсутствия общепринятых норм β -катенина, DVL-1, GSK-3, склеростина и WIF-1 в сыворотке крови, уровни данных показателей у 45 ЗД, сопоставимых по возрасту и полу с лицами исследуемых групп, были условно приняты за физиологическую норму.

3.4.1. Изучение роли β -катенина в патогенезе ожирения

Изучению WNT сигнального пути, как основного регулятора развития жировой ткани, посвящены многочисленные экспериментальные исследования последних лет [277, 281, 283]. Несмотря на то, что каноническая (β -катенин-зависимая) передача сигналов WNT рассматривается преимущественно как антиадипогенная, а неканоническая как способствующая адипогенезу и накоплению липидов [257, 290], роль ключевого компонента WNT сигнального пути — β -катенина, в процессах иммунометаболизма и субклинического воспаления, остается предметом дискуссии. Учитывая это, нам представлялось интересным оценить продукцию β -катенина у пациентов исследуемых групп (Рисунок 16).

Как видно из данных, представленных на Рисунке 16, сывороточная концентрация β -катенина у обследуемых с ИЗМТ, МЗО и МНЗО была выше, чем

у ЗД (в 1,8 раз при ИЗМТ, в 1,8 – при МЗО, в 1,9 раза – при МНЗО; $p < 0,001$), при этом у пациентов с ИЗМТ и МЗО межгрупповые отличия не были установлены, $p > 0,05$. Характерно, что 25,0% пациентов с МНЗО, атеросклерозом и сопутствующей гиперлипидемией имели максимально высокие значения β -катенина (185-220 пг/мл) [17, 27], что подтверждается проведенным корреляционным анализом. Установлена высокая положительная корреляция уровня β -катенина с ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, заметная с уровнем ОХ и отрицательная связь с количеством ЛПВП, $p < 0,001$ (Таблица 8). Это согласуется с литературными данными о повышенной экспрессии β -катенина в ЖТ у пациентов с ожирением с последующей активацией генов, ответственных за накопление липидов и развитие адипозной ткани [18, 27, 100, 256, 281].

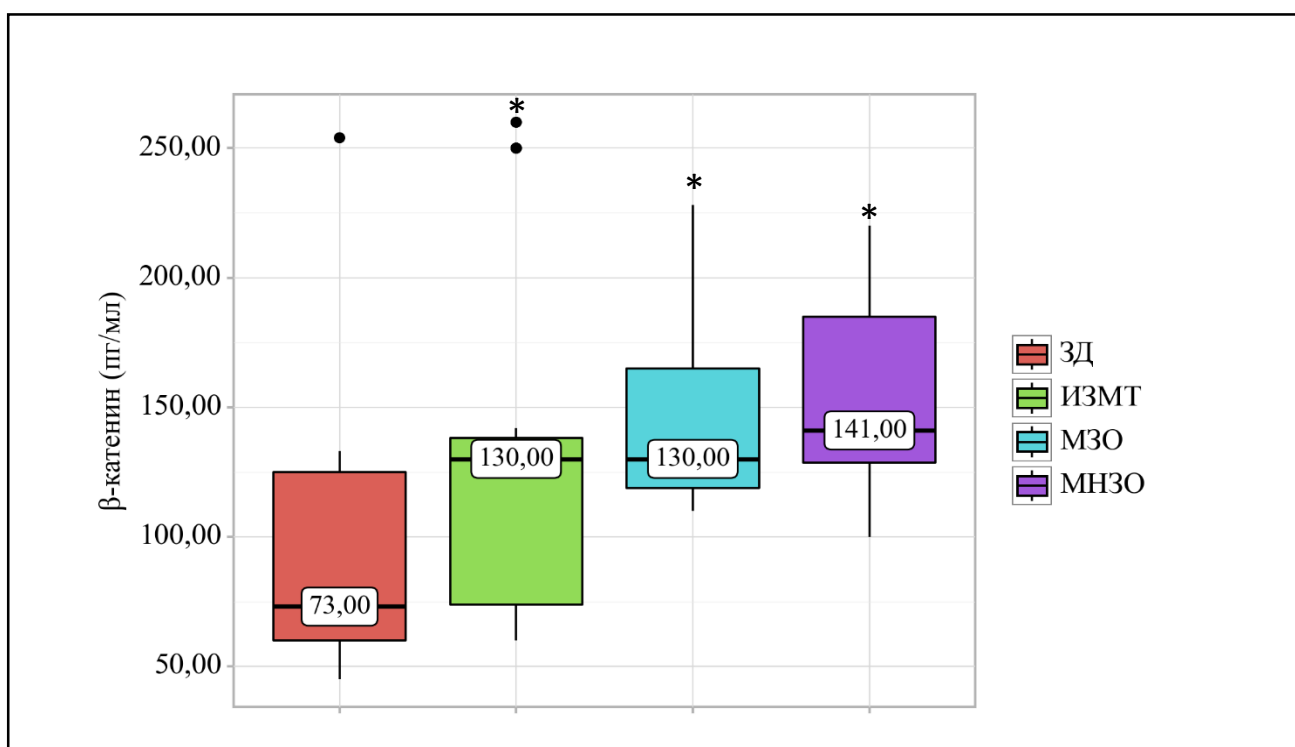


Рисунок 16 – Концентрация β -катенина в сыворотке крови, пг\мл

Аналогичная зависимость β -катенина и показателей липидного спектра была получена у больных с МЗО (Таблица 8). У пациентов с ИЗМТ и нарушением липидного спектра регистрировалась прямая корреляционная зависимость β -катенина и ОХ.

Не было выявлено статистически значимых различий у пациентов с МЗО и МНЗО в зависимости от пола и возраста.

Результаты полного корреляционного анализа взаимосвязи β -катенина и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Корреляция β -катенина и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
β -катенин – ИМТ	0,351	Умеренная	0,067	0,707	Высокая	<0,001*
β -катенин – САД	-0,130	Слабая	0,510	0,084	Нет связи	0,649
β -катенин – ДАД	-0,232	Слабая	0,235	0,115	Слабая	0,531
β -катенин лейкоциты	-0,227	Слабая	0,245	-0,006	Нет связи	0,972
β -катенин – СОЭ	-0,013	Нет связи	0,948	0,384	Умеренная	0,030*
β -катенин – АЛТ	0,181	Слабая	0,357	0,238	Слабая	0,190
β -катенин – АСТ	0,233	Слабая	0,232	0,319	Умеренная	0,075
β -катенин – глюкоза	0,288	Слабая	0,138	0,268	Слабая	0,138
β -катенин – ТГ	0,260	Слабая	0,182	0,724	Высокая	<0,001*
β -катенин – ЛПВП	-0,584	Заметная	0,001*	-0,723	Высокая	<0,001*
β -катенин – ЛПНП	0,403	Умеренная	0,033*	0,712	Высокая	<0,001*
β -катенин – ЛПОНП	0,257	Слабая	0,187	0,724	Высокая	<0,001*
β -катенин – КА	0,516	Заметная	0,005*	0,752	Высокая	<0,001*
β -катенин – ОХ	0,334	Умеренная	0,082	0,682	Заметная	<0,001*
β -катенин – STAT 1	-0,804	Высокая	<0,001*	-0,781	Высокая	<0,001*
β -катенин – SOCS 1	0,476	Умеренная	0,011*	0,442	Умеренная	0,011*
β -катенин – STAT 3	-0,726	Высокая	<0,001*	-0,594	Заметная	<0,001*
β -катенин – SOCS 3	0,446	Умеренная	0,017*	0,498	Умеренная	0,004*
β -катенин – STAT 6	-0,366	Умеренная	0,055	-0,280	Слабая	0,121
β -катенин – SOCS 6	0,572	Заметная	0,001*	0,232	Слабая	0,201

У пациентов с ИЗМТ не было обнаружено зависимости между концентрацией β -катенина, инструментальными показателями и биохимическими маркерами, кроме умеренной положительной корреляции между уровнем β -катенина и SOCS 3 ($\rho=0,386$; $p=0,043$) и β -катенина и ОХ (лишь у пациентов с нарушением липидного спектра).

Между уровнем β -катенина и STAT 3 у пациентов с МЗО ($\rho=-0,726$) была установлена высокая обратная корреляционная связь, а также заметная отрицательная корреляция у лиц с МНЗО ($\rho=-0,594$), $p<0,001$, что согласуется с литературными источниками об участии STAT 3 в регулировании канонического пути β -катенина при адипогенезе [241] и является дополнительным подтверждением вовлеченности JAK/STAT/SOCS и WNT сигналинга в развитие метавоспаления при ожирении.

Таким образом, полученные данные об изменении продукции β -катенина, как основного компонента канонического WNT пути, у пациентов с различными фенотипами ожирения, расширяют представление о роли дисфункции WNT сигналинга при хроническом субклиническом воспалении и холестериневом метаболизме.

3.4.2. Анализ содержания склеростина в сыворотке крови и его клинко-прогностическая значимость у пациентов с ожирением

На сегодняшний день достаточно полно охарактеризована роль склеростина, как ингибитора передачи сигналов WNT/ β -катенина, в процессах остеогенеза [226, 227], однако представляют интерес данные некоторых авторов о мультимодальном действии склеростина на регуляцию метаболизма ЖТ и углеводов [228, 229, 231], поэтому изучение сывороточных показателей склеростина у пациентов с различными фенотипами ожирения было одной из задач нашего исследования.

Согласно результатам проведенного нами исследования, у пациентов II группы уровень сывороточного склеростина составил 220,50 [219; 225,25] пг/мл, III группы – 249 [237,5; 301] пг/мл, IV группы – 340 [240; 422,50] пг/мл, что являлось достоверно более высоким показателем, чем у ЗД (200 [180; 218] пг/мл), $p<0,001$ (Рисунок 17). Гендерных и возрастных отличий установлено не было.

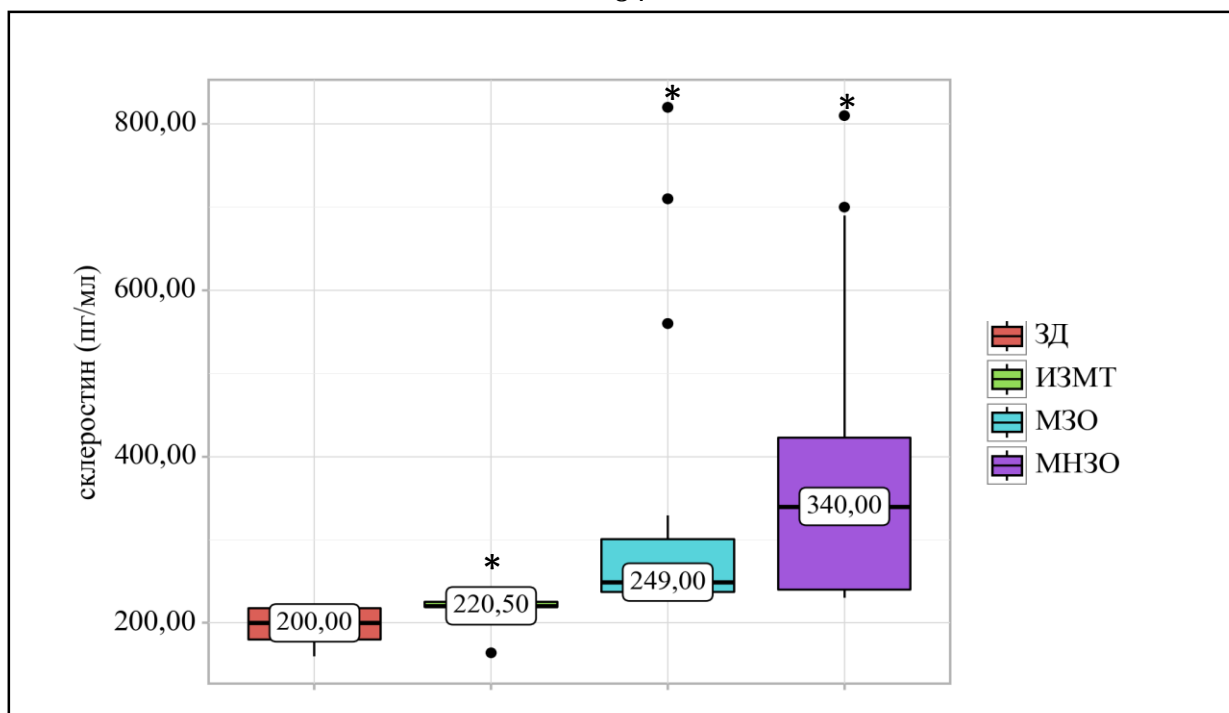


Рисунок 17 – Концентрация склеростина в сыворотке крови, пг/мл

Максимально высокие значения склеростина, превышающие 550 пг/мл, были выявлены у 10,7% лиц с МЗО и у 15,6% с МНЗО. Заслуживают внимания данные об установленном нами увеличении уровня склеростина по мере прогрессирования степени ожирения у пациентов с МЗО (от 560,0 пг/мл до 820,0 пг/мл). Это согласуется с данными литературы и может свидетельствовать об инициации процессов ремоделирования жировой ткани [27, 231]. У пациентов с МНЗО была выявлена аналогичная зависимость уровня склеростина от степени ожирения.

У пациентов с 3 степенью ожирения (ИМТ 41-43,8 кг/м²) регистрировались максимальные значения склеростина на уровне 820,0 пг/мл, что может указывать на возможный компенсаторный характер повышения данного протеина на фоне чрезмерной активации процессов хронического субклинического воспаления и прогрессирующих метаболических нарушений.

Кроме того, повышенный уровень склеростина (более 500 пг/мл) сочетался с наличием стеатоза печени у пациентов МНЗО.

Результаты полного корреляционного анализа концентрации склеростина в сыворотке крови с клинико-лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с МЗО и МНЗО представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Корреляция склеростина и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
склеростин – ИМТ	0,466	Умеренная	0,012*	0,717	Высокая	<0,001*
склеростин – САД	-0,211	Слабая	0,281	0,125	Слабая	0,497
склеростин – ДАД	-0,073	Нет связи	0,713	0,113	Слабая	0,538
склеростин – лейкоциты	-0,318	Умеренная	0,099	0,020	Нет связи	0,913
склеростин – СОЭ	-0,166	Слабая	0,398	0,375	Умеренная	0,035*
склеростин – АЛТ	-0,212	Слабая	0,278	0,340	Умеренная	0,057
склеростин – АСТ	-0,185	Слабая	0,345	0,310	Умеренная	0,084
склеростин – глюкоза	0,074	Нет связи	0,706	0,084	Нет связи	0,646
склеростин – ТГ	0,435	Умеренная	0,021*	0,803	Высокая	<0,001*
склеростин – ЛПВП	-0,751	Высокая	<0,001*	-0,814	Высокая	<0,001*
склеростин – ЛПНП	0,729	Высокая	<0,001*	0,723	Высокая	<0,001*
склеростин – ЛПОНП	0,436	Умеренная	0,020*	0,803	Высокая	<0,001*
склеростин – КА	0,803	Высокая	<0,001*	0,780	Высокая	<0,001*
склеростин – ОХ	0,647	Заметная	<0,001*	0,702	Высокая	<0,001*
склеростин – STAT 1	-0,732	Высокая	<0,001*	-0,631	Заметная	<0,001*
склеростин – SOCS 1	0,669	Заметная	<0,001*	0,534	Заметная	0,002*
склеростин – STAT 3	-0,626	Заметная	<0,001*	-0,608	Заметная	<0,001*
склеростин – SOCS 3	0,545	Заметная	0,003*	0,625	Заметная	<0,001*
склеростин – STAT 6	-0,613	Заметная	<0,001*	-0,242	Слабая	0,183
склеростин – SOCS 6	0,446	Умеренная	0,017*	0,335	Умеренная	0,061
склеростин – β-катенин	0,598	Заметная	<0,001*	0,737	Высокая	<0,001*

Данные анализа выявили тесную взаимосвязь концентрации склеростина в сыворотке крови пациентов III и IV группы с уровнями ТГ, ОХ, КА, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП ($p < 0,05$) с тенденцией к возрастанию прочности связей при МНЗО [58], что согласуется с данными литературы о негативном влиянии склеростина на липогенез и является важным звеном в процессах нарушения холестерина метаболизма при ожирении [37, 40, 75, 230]. Следует отметить,

что у 40,6% пациентов с МНЗО высокие значения склеростина (выше 380,0 пг/мл) были зарегистрированы на фоне наиболее значительных изменений липидограммы и сопутствующей АГ.

Отдельно следует отметить наличие заметной положительной корреляционной связи у пациентов с МЗО и МНЗО, установленной между склеростином и β -катенином ($p < 0,05$), что говорит о сложности внутрисигнального взаимодействия протеинов WNT/ β -катенин-сигнального пути и мультимодальности действия склеростина.

Ввиду установленных прочных статистически значимых корреляционных связей склеростина и показателей липидного спектра, нами был проведен ROC-анализ сывороточного уровня склеростина у пациентов с гиперлипидемией и без нее. Полученная ROC-кривая представлена на Рисунке 18 (площадь под ROC-кривой составила $0,873 \pm 0,048$ с 95% ДИ: 0,779-0,968).

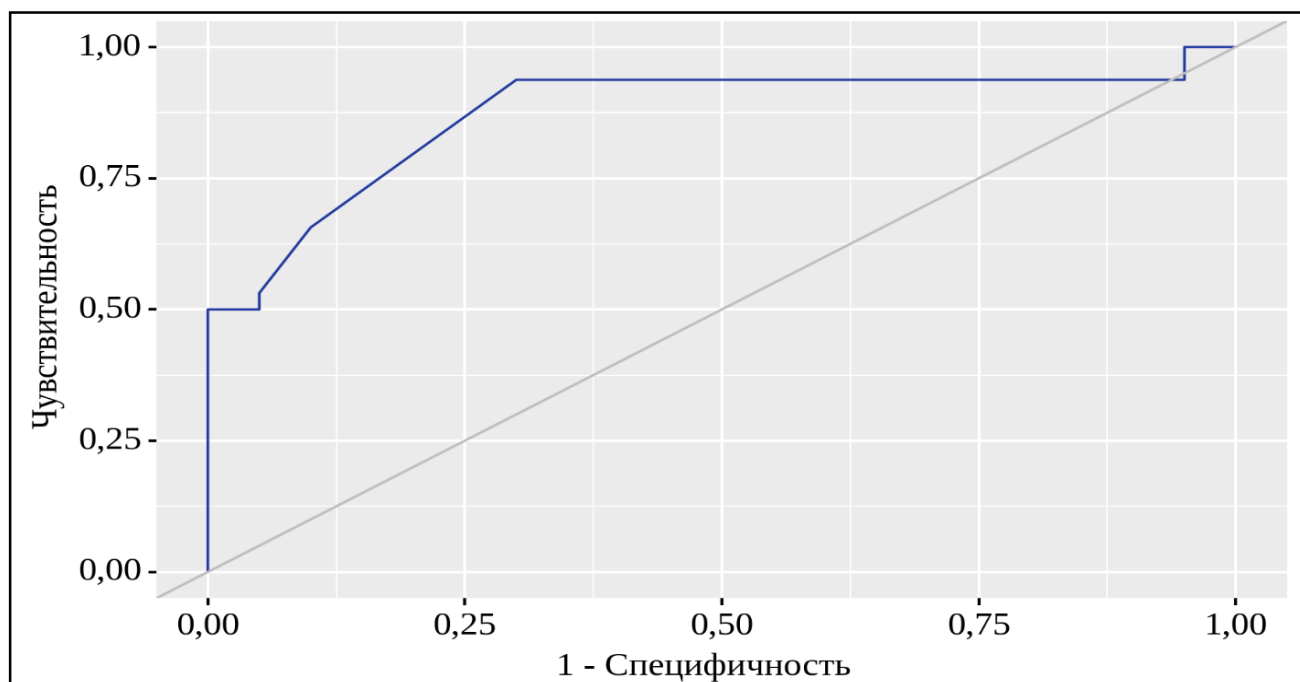


Рисунок 18 – Зависимость гиперлипидемии и склеростина, ROC-кривая (пг/мл)

При уровне склеростина в сыворотке крови выше 230,0 пг/мл у исследуемых регистрировались наиболее значимые нарушения липидного

спектра. Чувствительность и специфичность модели составили 93,8% и 70,0% соответственно.

Проведенное исследование концентрации склеростина в сыворотке крови у лиц с ИЗМТ показало, что у 12,9% пациентов регистрировался уровень выше 230,0 пг/мл, что может служить ранним маркером липидных нарушений до изменений в биохимическом анализе крови.

Таким образом, повышение уровня сывороточного склеростина ($\geq 230,0$ пг/мл) с высокой вероятностью может служить ранним маркером нарушений липидного обмена (ОШ=15,0; 95% ДИ: 1,764-127,547, $p < 0,05$), и являться прогностическим фактором развития кардиометаболических нарушений.

3.4.3. Роль GSK-3 в WNT сигнальном пути при ожирении

По современным представлениям, «GSK-3 - сигналинг является одним из ключевых регуляторов широкого каскада передачи сигналов, включающих процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, метаболизма, транскрипции генов, трансляции белков и др.» [157]. Доказано участие GSK-3 в патогенезе СД, атеросклероза, ожирения и других метаболических нарушений [25,151].

Поиск возможных ранних маркеров развития метаболических нарушений у лиц с различными фенотипами ожирения обусловил интерес к изучению GSK-3 α и β .

В процессе исследования выявлена широкая вариабельность значений уровня GSK-3 α в сыворотке крови обследуемых (от 90,0 пг/мл у ЗД и 105,0 пг/мл у лиц с ИЗМТ до 2574,0 пг/мл и 2580,0 пг/мл при МЗО и МНЗО). Можно наблюдать, что медианный уровень GSK-3 α у больных с МНЗО в 7,5 выше по сравнению со ЗД ($p < 0,001$) и в 1,5 раза выше, чем у пациентов с МЗО ($p < 0,001$) – Рисунок 19.

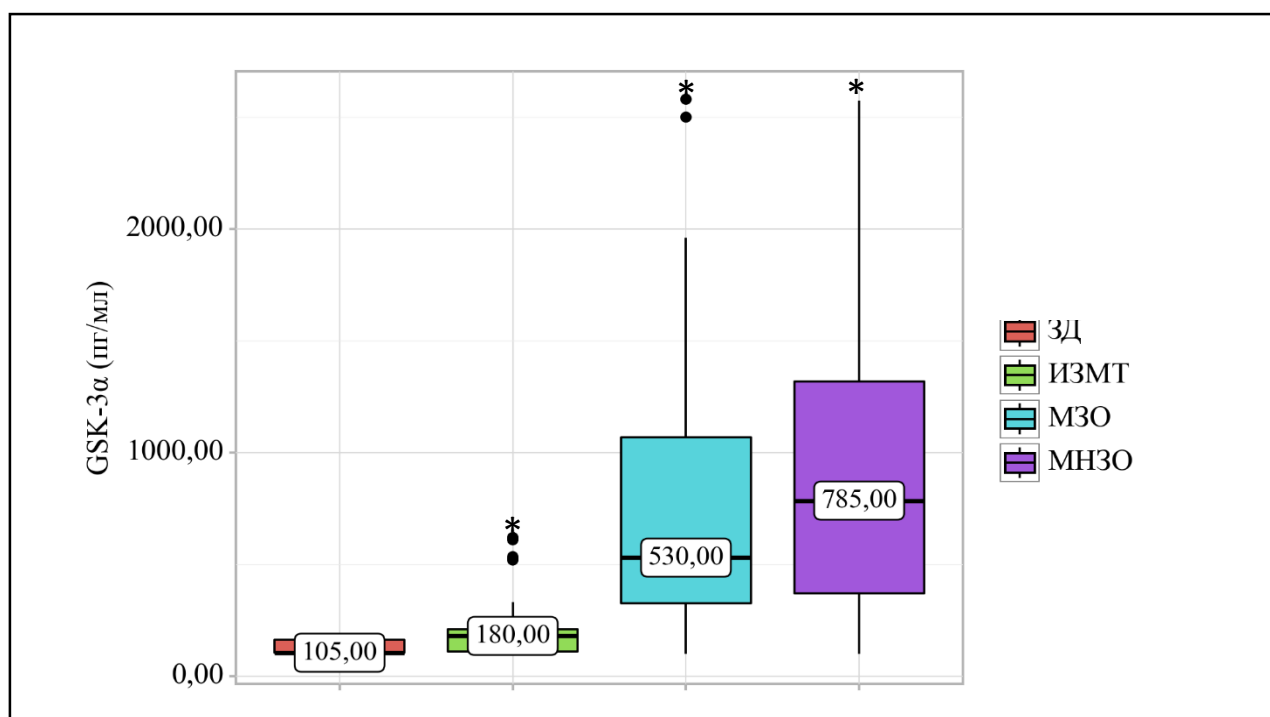


Рисунок 19 – Концентрация GSK-3α в сыворотке крови, пг/мл

При уровне GSK-3α ниже 250 пг/мл регистрировались показатели липидного профиля в соответствии с референтными значениями, а у пациентов с максимально высокой концентрацией GSK-3α в сыворотке крови (53,1% пациентов с МНЗО) регистрировались изменения в липидограмме, что может указывать на проатерогенную роль GSK-3α.

Было установлено, что в зависимости от степени ожирения, с увеличением ИМТ наблюдалось повышение концентрации GSK-3α, как при метаболически здоровом, так и нездоровом фенотипах. Уровень GSK-3α у пациентов с МЗО 1 степени составил 407,50 [142,50; 555,0] пг/мл, со 2 степенью ожирения – 580 [448,75; 1037,50] пг/мл, у лиц с 3 степенью – 2230 [1955; 2520] пг/мл, $p=0,002$. У метаболически нездоровых пациентов регистрировались значения GSK-3α от 445 пг/мл при 1 степени ожирения, до 1525 пг/мл и 2537 пг/мл при 2 и 3 степени ожирения, соответственно.

У исследуемых группы МНЗО, имеющих 3 степень ожирения (ИМТ 40-44,9 кг/м²) и атеросклероз, выявлены максимально высокие значения GSK-3α, что

согласуется с литературными данными об участии GSK-3 α в процессе адипогенеза [129, 151].

В то же время у пациентов IV группы с сопутствующей жировой дистрофией печени показатели концентрации GSK-3 α в сыворотке крови варьировали на уровне показателей лиц с МЗО (580 пг/мл), что можно трактовать как следствие дезадаптационных реакций при стеатозе печени [127].

У пациентов с ИЗМТ не выявлена корреляционная зависимость между уровнем GSK-3 α и биохимическими маркерами, а также инструментальными показателями, кроме склеростина, с которым зафиксирована заметная положительная корреляция ($\rho=0,522$; $p=0,004$). Сравнение уровней GSK-3 α у лиц с МЗО и МНЗО не выявило различий по полу и возрасту ($p>0,05$).

Результаты корреляционного анализа GSK-3 α и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения представлены в Таблице 10. При этом наиболее тесные статистически значимые корреляционные зависимости установлены между GSK-3 α и ИМТ, показателями липидного обмена (ЛПОНП, КА, ЛПНП, ОХ, ЛПВП), что согласуется с ранее представленными данными.

Кроме того, полученные нами результаты демонстрируют достоверное снижение уровней STAT 1,3,6 на фоне увеличения GSK-3 α у пациентов III и IV группы. Это подтверждают выявленные прочные корреляционные взаимосвязи (Таблица 10) и может свидетельствовать о нарушении нормальной сигнализации STAT 1,3,6, усугубляющей воспалительные процессы и метаболические расстройства на фоне ожирения, что согласуется с данными литературы о дисрегуляции STAT-сигналинга на фоне повышенной активности GSK-3 α [168]. При этом у лиц с МЗО наблюдалась высокая ($\rho=0,721$; $p<0,001$), а у пациентов с МНЗО - заметная ($\rho=0,643$; $p<0,001$) положительная корреляция уровня GSK-3 α и β -катенина. Эти данные могут свидетельствовать о том, что сигнальный путь WNT/ β -катенин при участии GSK-3 играет регуляторную роль в ограничении дифференцировки адипоцитов, что согласуется с литературными источниками [76, 77, 188, 269].

Таблица 10 – Корреляция GSK-3 α и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
GSK-3 α – ИМТ	0,580	Заметная	0,001*	0,721	Высокая	<0,001*
GSK-3 α – САД	-0,023	Нет связи	0,908	0,063	Нет связи	0,732
GSK-3 α – ДАД	-0,064	Нет связи	0,747	-0,024	Нет связи	0,895
GSK-3 α – лейкоциты	-0,063	Нет связи	0,752	-0,292	Слабая	0,104
GSK-3 α – СОЭ	-0,188	Слабая	0,338	0,436	Умеренная	0,013*
GSK-3 α – АЛТ	-0,129	Слабая	0,513	0,194	Слабая	0,287
GSK-3 α – АСТ	-0,114	Слабая	0,565	0,336	Умеренная	0,060
GSK-3 α – глюкоза	0,261	Слабая	0,180	0,104	Слабая	0,570
GSK-3 α – ТГ	0,142	Слабая	0,470	0,679	Заметная	<0,001*
GSK-3 α – ЛПВП	-0,488	Умеренная	0,008*	-0,638	Заметная	<0,001*
GSK-3 α – ЛПНП	0,699	Заметная	<0,001*	0,782	Высокая	<0,001*
GSK-3 α – ЛПОНП	0,139	Слабая	0,481	0,679	Заметная	<0,001*
GSK-3 α – КА	0,675	Заметная	<0,001*	0,670	Заметная	<0,001*
GSK-3 α – ОХ	0,633	Заметная	<0,001*	0,790	Высокая	<0,001*
GSK-3 α – склеростин	0,705	Высокая	<0,001*	0,738	Высокая	<0,001*
GSK-3 α – β -катенин	0,721	Высокая	<0,001*	0,643	Заметная	<0,001*
GSK-3 α – STAT 1	-0,773	Высокая	<0,001*	-0,684	Заметная	<0,001*
GSK-3 α – SOCS 1	0,546	Заметная	0,003*	0,476	Умеренная	0,006*
GSK-3 α – STAT 3	-0,690	Заметная	<0,001*	-0,539	Заметная	0,001*
GSK-3 α – SOCS 3	0,563	Заметная	0,002*	0,678	Заметная	<0,001*
GSK-3 α – STAT 6	-0,631	Заметная	<0,001*	-0,323	Умеренная	0,072
GSK-3 α – SOCS 6	0,446	Умеренная	0,017*	0,422	Умеренная	0,016*

С помощью ROC-анализа была получена кривая зависимости сывороточного уровня GSK-3 α и гиперлипидемии, площадь под ROC-кривой составила $0,952 \pm 0,029$ с 95% ДИ: 0,896-1,000 (Рисунок 20). Вероятность прогнозирования метаболических нарушений с изменением липидного спектра регистрировалась выше 244, 0 пг/мл.

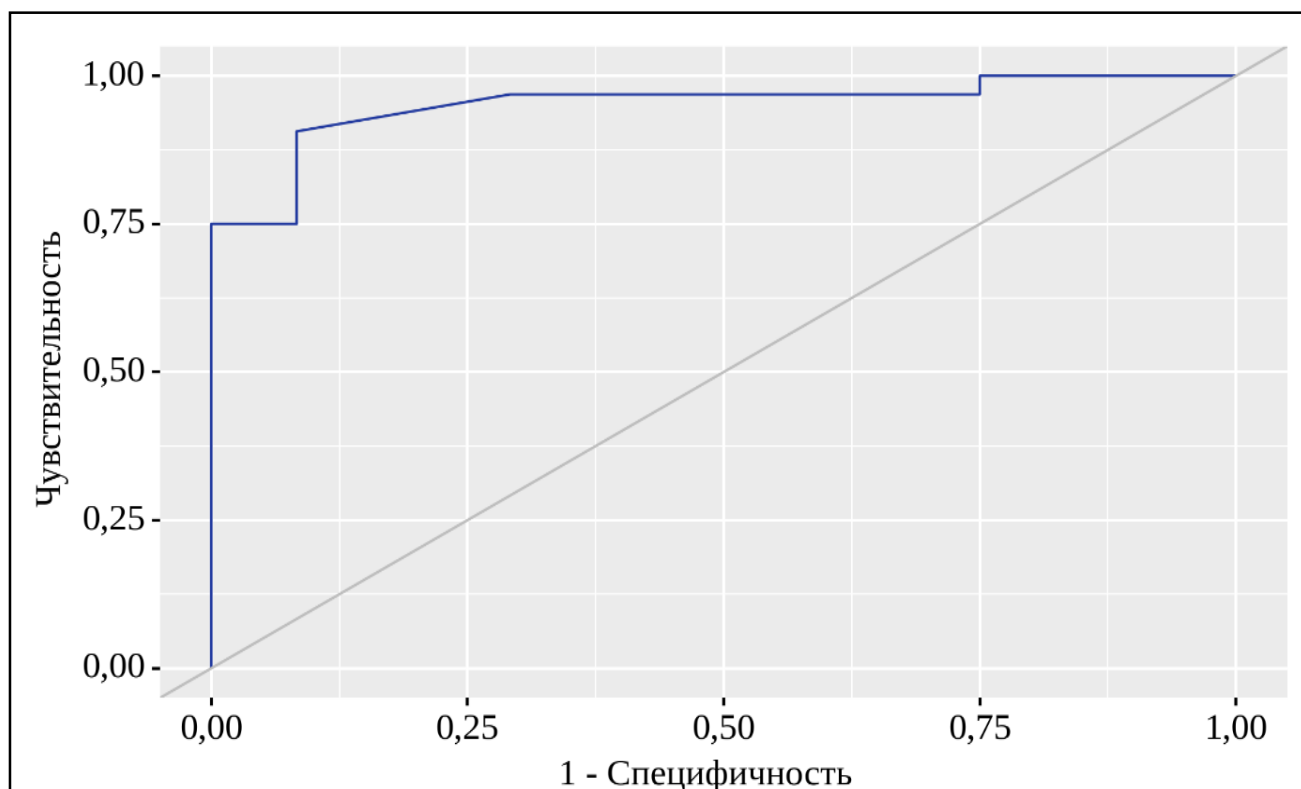


Рисунок 20 –Зависимость гиперлипидемии и GSK-3 α , ROC-кривая (пг/мл)

Чувствительность и специфичность модели составили 90,6% и 91,7% соответственно.

Анализ данных показал, что повышение GSK-3 α ($\geq 244,0$ пг/мл) в сыворотке крови ассоциировано с высокой вероятностью развития нарушений липидного обмена (ОШ=39,0; 95% ДИ: 7,317-207,881, $p < 0,05$).

Известно, что GSK-3 β входит в состав комплекса деградации β -катенина [76]. Согласно нашим исследованиям, уровень GSK-3 β в сыворотке крови у лиц с ИЗМТ составил 260 [229,75; 300,0] пг/мл и не имел статистических различий с показателями ЗД 241 [185; 285,0] пг/мл ($p > 0,05$). У лиц с МЗО и МНЗО концентрация GSK-3 β была достоверно выше ЗД ($p < 0,05$) и составила 310 [210; 320] пг/мл и 295 [190,0; 695,0] пг/мл, соответственно [17], Рисунок 21.

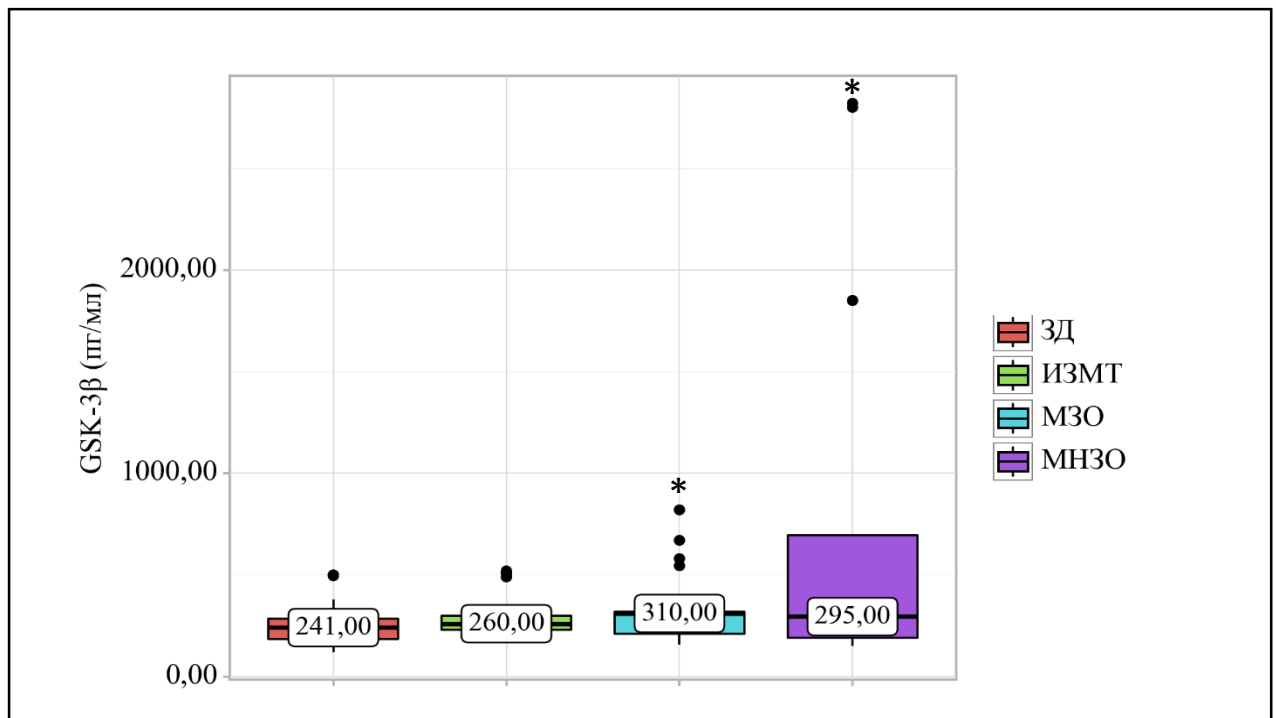


Рисунок 21 – Концентрация GSK-3 β в сыворотке крови, пг/мл

Следует обратить внимание на отсутствие гендерных, возрастных, а также межгрупповых отличий концентрации GSK-3 β у пациентов с МЗО и МНЗО ($p > 0,05$).

У пациентов с ИЗМТ не было зарегистрировано статистически значимых корреляций GSK-3 β с исследуемыми количественными переменными.

Результаты анализа корреляционных связей GSK-3 β и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Корреляция GSK-3 β и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
GSK-3 β – ИМТ	0,466	Умеренная	0,007*	0,747	Высокая	<0,001*
GSK-3 β – САД	-0,025	Нет связи	0,901	0,045	Нет связи	0,807
GSK-3 β – ДАД	-0,149	Слабая	0,449	0,044	Нет связи	0,811
GSK-3 β – лейкоциты	-0,287	Слабая	0,138	0,098	Нет связи	0,593
GSK-3 β – СОЭ	0,023	Нет связи	0,908	0,240	Слабая	0,185
GSK-3 β – АЛТ	-0,112	Слабая	0,571	0,207	Слабая	0,255
GSK-3 β – АСТ	-0,075	Нет связи	0,703	0,121	Слабая	0,508
GSK-3 β – глюкоза	0,062	Нет связи	0,755	0,022	Нет связи	0,904
GSK-3 β – ТГ	0,332	Умеренная	0,084	0,521	Заметная	0,002*
GSK-3 β – ЛПВП	-0,431	Умеренная	0,022*	-0,648	Заметная	<0,001*
GSK-3 β – ЛПНП	0,562	Заметная	0,002*	0,597	Заметная	<0,001*
GSK-3 β – ЛПОНП	0,330	Умеренная	0,087	0,521	Заметная	0,002*
GSK-3 β – КА	0,515	Заметная	0,005*	0,631	Заметная	<0,001*
GSK-3 β – ОХ	0,518	Заметная	0,002*	0,572	Заметная	0,001*
GSK-3 β – β -катенин	0,533	Заметная	0,003*	0,504	Заметная	0,003*
GSK-3 β – склеростин	0,604	Заметная	<0,001*	0,501	Заметная	0,004*
GSK-3 β – GSK-3 α	0,711	Высокая	<0,001*	0,515	Заметная	0,003*
GSK-3 β – STAT 1	-0,677	Заметная	<0,001*	-0,505	Заметная	0,003*
GSK-3 β – SOCS 1	0,484	Умеренная	0,009*	0,317	Умеренная	0,077
GSK-3 β – STAT 3	-0,518	Заметная	0,005*	-0,472	Умеренная	0,006*
GSK-3 β – SOCS 3	0,432	Умеренная	0,022*	0,476	Умеренная	0,006*
GSK-3 β – STAT 6	-0,269	Слабая	0,166	0,046	Нет связи	0,803
GSK-3 β – SOCS 6	0,453	Умеренная	0,015*	0,360	Умеренная	0,043*

Установлено, что прочность связей GSK-3 β с показателями липидного профиля и ИМТ у пациентов с ожирением возрастает (Таблица 11). Также выявлена заметная положительная корреляция между GSK-3 β и β -катенином у пациентов III группы ($\rho=0,533$; $p=0,003$) и IV группы ($\rho=0,504$; $p=0,003$), что подтверждается литературными данными об участии GSK-3 β в ингибировании фосфорилирования β -катенина [155, 245].

3.4.4. Исследование роли DVL-1 у лиц с различными фенотипами ожирения

DVL-1 наименее изучен по сравнению с прочими компонентом WNT сигнального пути. По данным некоторых исследователей «DVL играет центральную роль в распространении WNT сигнала путем ингибирования GSK-3 β -зависимого фосфорилирования β -катенина, что может влиять на различные процессы развития клетки, включая пролиферацию, миграцию, дифференцировку, полярность» [107]. Однако его участие в регуляции иммунометаболизма и хронического субклинического воспаления у лиц с различными фенотипами ожирения не изучено. Учитывая вышеизложенное, нами была определена продукция DVL-1 у пациентов исследуемых групп (Рисунок 22). Анализ результатов показал, что уровень DVL-1 у лиц ИЗМТ превышал аналогичные показатели, полученные у ЗД (110 [90,0; 259,0] пг/мл) в 1,3 раза, у пациентов с МЗО - в 4,6 раз, у лиц с МНЗО - в 4,4 раза ($p < 0,05$) [15].

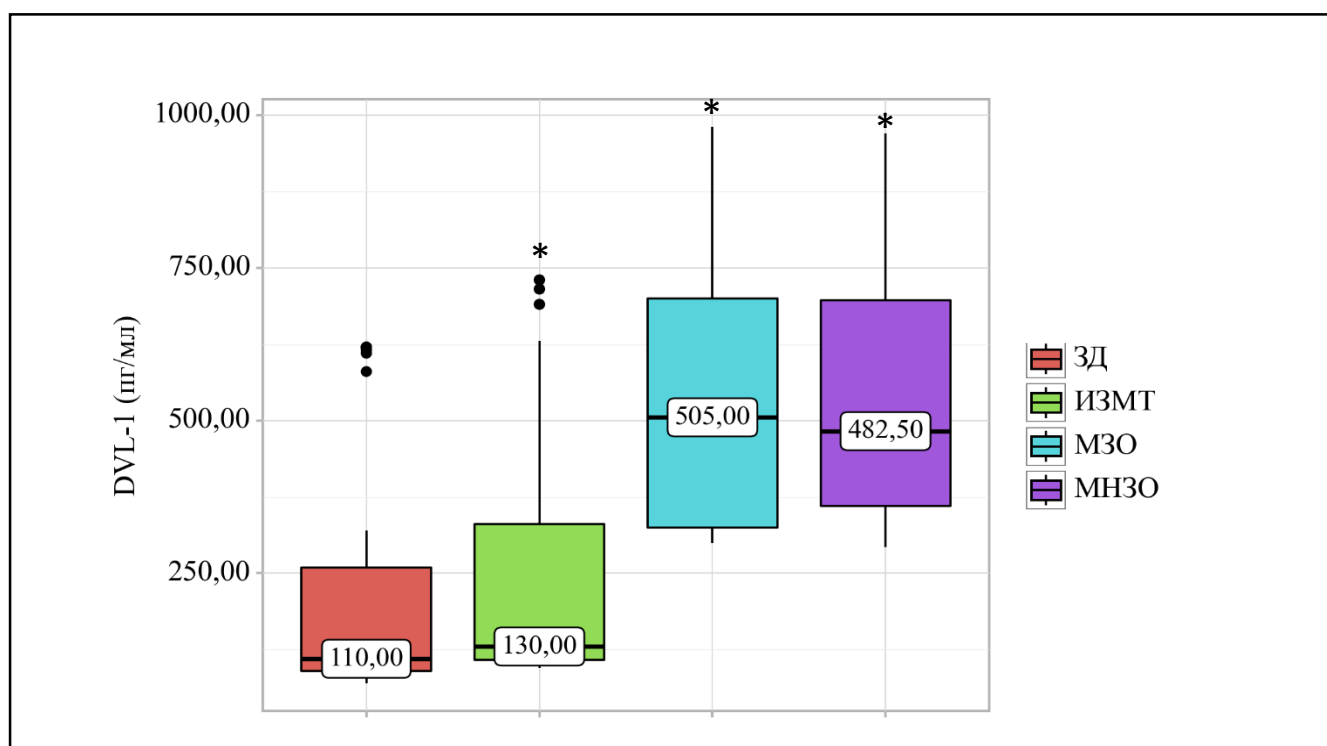


Рисунок 22 – Концентрация DVL-1 в сыворотке крови, пг/мл

Обращает внимание у лиц с МЗО и МНЗО отсутствие весомых различий в значениях белка DVL-1, $p>0,05$. При этом концентрация выше 700 пг/мл была отмечена у 23,2% пациентов с МЗО и у 25,0% с МНЗО, что может указывать на увеличение экспрессии DVL-1 в процессе хронического субклинического воспаления, сопровождающего ожирение, и согласуется с данными литературы [139, 276].

Значимые различия уровня DVL-1 в зависимости от пола и возраста в ходе исследования не были установлены. У лиц с ИЗМТ не были установлены корреляционные статистически значимые зависимости DVL-1 с основной массой клинико-лабораторных показателей, за исключением уровня ТГ и ОХ. Результаты анализа DVL-1 у пациентов исследуемых фенотипов представлены в Таблице 12.

Наиболее прочные статистически значимые связи DVL-1 выявлены в отношении ТГ, ЛПВП, ЛПОНП и КА при МНЗО; умеренной прочности – с ЛПВП и КА при МЗО (Таблица 12), что «подтверждает функционирование DVL-1 в качестве молекулярного медиатора, способного объединять сложную сеть липидного и WNT сигналинга» [39].

Более того, обращает на себя внимание прямая заметная корреляция DVL-1 с уровнем β -катенина у лиц с МЗО ($p=0,508$; $p=0,006$) и умеренная у пациентов с МНЗО ($p=0,461$; $p=0,008$), что согласуется с результатами наших исследований, представленными выше, о вовлеченности β -катенина в молекулярный сигнальный каскад WNT, и подтверждает участие DVL-1 в активации канонического сигнального каскада WNT у лиц с ожирением.

Эти данные говорят «о необходимости компенсаторной гиперпродукции DVL-1 для разрушения избыточного количества β -катенина» [58], уровень которого, как отмечалось нами ранее, был повышен у исследуемых групп пациентов.

Таблица 12 – Корреляция DVL-1 и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	P	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	P
DVL-1 – ИМТ	0,389	Умеренная	0,005*	0,570	Заметная	0,007*
DVL-1 – САД	-0,241	Слабая	0,217	0,253	Слабая	0,162
DVL-1 – ДАД	-0,131	Слабая	0,505	0,132	Слабая	0,473
DVL-1 – Лейкоциты	-0,069	Нет связи	0,729	0,100	Слабая	0,585
DVL-1 – СОЭ	0,313	Умеренная	0,105	0,189	Слабая	0,301
DVL-1 – АЛТ	0,051	Нет связи	0,796	0,190	Слабая	0,297
DVL-1 – АСТ	0,204	Слабая	0,298	0,124	Слабая	0,498
DVL-1 – Глюкоза	0,072	Нет связи	0,717	0,018	Нет связи	0,923
DVL-1 – ТГ	0,237	Слабая	0,225	0,554	Заметная	0,001*
DVL-1 – ЛПВП	-0,389	Умеренная	0,041*	-0,640	Заметная	<0,001*
DVL-1 – ЛПНП	0,343	Умеренная	0,074	0,457	Умеренная	0,009*
DVL-1 – ЛПОНП	0,237	Слабая	0,225	0,554	Заметная	0,001*
DVL-1 – КА	0,408	Умеренная	0,031*	0,556	Заметная	<0,001*
DVL-1 – ОХ	0,313	Умеренная	0,105	0,457	Умеренная	0,008*
DVL-1 – β -катенин	0,508	Заметная	0,006*	0,461	Умеренная	0,008*
DVL-1 – склеростин	0,371	Умеренная	0,052	0,551	Заметная	0,001*
DVL-1 – GSK-3 β	0,375	Умеренная	0,049*	0,358	Умеренная	0,045*
DVL-1 – GSK-3 α	0,401	Умеренная	0,034*	0,487	Умеренная	0,005*
DVL-1 – STAT 1	-0,507	Заметная	0,006*	-0,504	Заметная	0,003*
DVL-1 – SOCS 1	0,300	Слабая	0,121	0,543	Заметная	0,001*
DVL-1 – STAT 3	-0,370	Умеренная	0,053	-0,418	Умеренная	0,017*
DVL-1 – SOCS 3	0,282	Слабая	0,146	0,509	Заметная	0,003*
DVL-1 – STAT 6	-0,182	Слабая	0,353	-0,188	Слабая	0,304
DVL-1 – SOCS 6	0,369	Умеренная	0,053	0,332	Умеренная	0,064

Полученные нами результаты об особенностях продукции DVL-1 позволяют расширить представление о его участии в модуляции воспалительных процессов и метаболических нарушений при ожирении.

3.4.5. Роль морфогенного белка WIF-1 в метаболических нарушениях

Одним из важнейших внеклеточных антагонистов WNT сигналинга является WIF-1, который ингибирует активность как канонических, так и неканонических сигнальных путей WNT [147, 271]. Однако, несмотря на то, что WIF-1 - секретируемый белок, как регулятор отрицательной обратной связи WNT сигналинга, достаточно хорошо изучен [95, 114], его связь с другими регуляторными пептидами межсигнального взаимодействия и особенности продукции при ожирении до сих пор не до конца ясны. При обзоре литературы нам не встретились сведения о возможном участии WIF-1 в патогенезе различных фенотипов ожирения, поэтому нами было проведено исследование по определению сывороточного уровня WIF-1 у пациентов с данными патологическими состояниями (Рисунок 23).

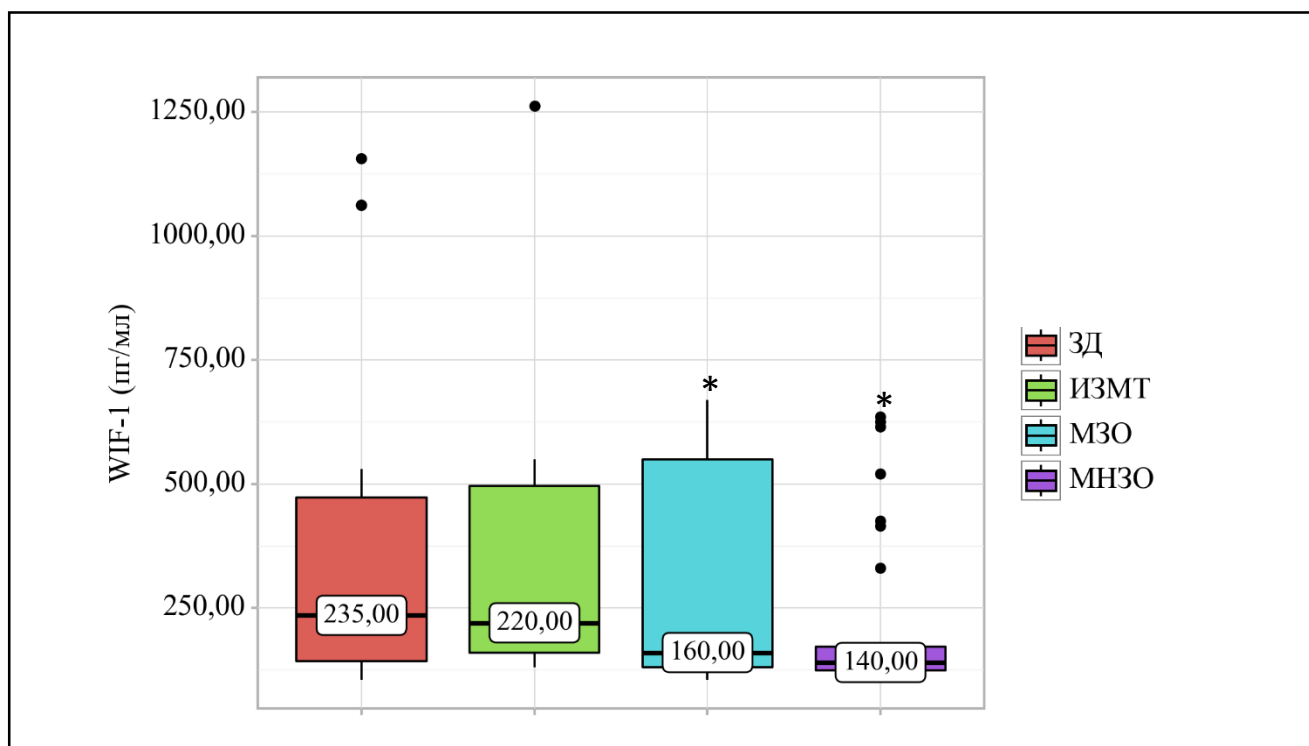


Рисунок 23 – Концентрация WIF-1 в сыворотке крови, пг/мл

Уровень WIF-1 в сыворотке крови у пациентов с ИЗМТ (220 [160; 496,25] пг/мл), установленный в ходе исследования, практически не отличался от ЗД (235

[143,0; 473,0] пг/мл), $p > 0,05$. В тоже время, у пациентов с МЗО и МНЗО регистрировалось статически значимое снижение сывороточной концентрации WIF-1 (Рисунок 23). Полученные минимальные пороговые значения WIF-1 (105-125 пг/мл) у 21,4% пациентов с МЗО и у 34,4% с МНЗО могут быть обусловлены «расходом WIF-1 на блокирование WNT/ β -катенин сигнального пути и свидетельствовать об aberrантной передаче WNT сигнала при субклиническом воспалении, сопровождающем ожирение» [58]. Гендерных и возрастных отличий у лиц с МЗО и МНЗО установлено не было ($p > 0,05$).

Кроме того, у пациентов с МНЗО на фоне максимально низких значений WIF-1 (107 ± 5 пг/мл) была установлена умеренной тесноты статистически значимая корреляция с уровнем лейкоцитов и СОЭ ($r = -0,428$; $r = 0,389$, соответственно), что косвенно подтверждает сведения о том, WIF-1 является важной частью системной воспалительной реакции [38, 272].

У лиц с ИЗМТ выявлена положительная умеренная корреляция WIF-1 с рядом компонентов липидного профиля (ЛПНП, КА, ОХ).

Результаты полного корреляционного анализа сывороточного уровня WIF-1 с исследуемыми данными пациентов с МЗО и МНЗО приведены в Таблице 13.

Из представленных результатов видно, что у пациентов IV группы установлена статистически значимая корреляционная связь сывороточного уровня WIF-1 и показателей липидного обмена (ТГ, ОХ, ЛПНП, ЛПНОП, ЛПВП, КА). У пациентов III группы достоверную статистическую значимость имел более узкий спектр показателей.

С учётом возможного ингибирующего влияния WIF-1 на активность STAT-сигналинга, обращают на себя внимание результаты отрицательной корреляционной связи WIF-1 со STAT 1,3,6 как у пациентов с ИЗМТ, так и МЗО, МНЗО, что доказывает повышенный спрос в расходовании WIF-1 в условиях метавоспаления и согласуется с полученными нами ранее данными о низких значениях сывороточных концентраций STAT.

Таблица 13 – Корреляция WIF-1 и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
WIF-1 – ИМТ	0,492	Умеренная	0,008*	0,644	Заметная	<0,001*
WIF-1 – САД	-0,132	Слабая	0,502	0,044	Нет связи	0,810
WIF-1 – ДАД	-0,272	Слабая	0,161	0,052	Нет связи	0,779
WIF-1 – лейкоциты	-0,199	Слабая	0,309	-0,124	Слабая	0,498
WIF-1 – СОЭ	0,083	Нет связи	0,673	0,354	Умеренная	0,047*
WIF-1 – АЛТ	-0,010	Нет связи	0,960	0,165	Слабая	0,366
WIF-1 – АСТ	-0,035	Нет связи	0,859	0,153	Слабая	0,404
WIF-1 – глюкоза	0,114	Слабая	0,565	-0,060	Нет связи	0,744
WIF-1 – ТГ	0,286	Слабая	0,139	0,706	Высокая	<0,001*
WIF-1 – ЛПВП	-0,347	Умеренная	0,071	-0,716	Высокая	<0,001*
WIF-1 – ЛПНП	0,695	Заметная	<0,001*	0,593	Заметная	<0,001*
WIF-1 – ЛПОНП	0,280	Слабая	0,149	0,706	Высокая	<0,001*
WIF-1 – КА	0,527	Заметная	0,004*	0,695	Заметная	<0,001*
WIF-1 – ОХ	0,708	Высокая	<0,001*	0,611	Заметная	<0,001*
WIF-1 – β -катенин	0,521	Заметная	0,004*	0,550	Заметная	0,001*
WIF-1 – склеростин	0,534	Заметная	0,003*	0,588	Заметная	<0,001*
WIF-1 – DVL-1	0,549	Заметная	0,002*	0,291	Слабая	0,106
WIF-1 – GSK-3 β	0,674	Заметная	<0,001*	0,681	Заметная	<0,001*
WIF-1 – GSK-3 α	0,614	Заметная	<0,001*	0,612	Заметная	<0,001*
WIF-1 – STAT 1	-0,597	Заметная	<0,001*	-0,475	Умеренная	0,006*
WIF-1 – SOCS 1	0,535	Заметная	0,003*	0,218	Слабая	0,231
WIF-1 – STAT 3	-0,531	Заметная	0,004*	-0,622	Заметная	<0,001*
WIF-1 – SOCS 3	0,654	Заметная	<0,001*	0,464	Умеренная	0,008*
WIF-1 – STAT 6	-0,423	Умеренная	0,025*	-0,370	Умеренная	0,037*
WIF-1 – SOCS 6	0,677	Заметная	<0,001*	0,314	Умеренная	0,080

Следует отметить наличие статистически значимой прямой зависимости WIF-1 с уровнем β -катенина ($\rho=0,521$; $p=0,004$ у лиц с МЗО) и ($\rho=0,550$; $p=0,001$ у лиц с МНЗО), что доказывает возможность ингибирования белком WIF-1 других (неканонических) путей WNT в дополнение к каноническим [58].

Полученные нами новые сведения об изменении продукции WNT сигналинга способствуют расширению представлений о молекулярных механизмах метавоспаления при различных фенотипах ожирения.

3.5. Исследование цитокинового статуса у пациентов с избыточной массой тела и различными фенотипами ожирения

Согласно современным представлениям, ожирение позиционируется как гетерогенное мультифакторное заболевание, характеризующееся развитием метавоспаления с хроническим низкоуровневым течением и умеренной гиперэкспрессией провоспалительных мультифункциональных сигнальных путей (NF- κ B и др.) с выработкой каскада воспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-18 и др.), что, в конечном итоге, приводит к метаболически-индуцированной иммунной дисрегуляции [79, 154, 175].

Как известно, при ожирении гипертрофированные адипоциты вырабатывают избыточное количество цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10 и др.), которые, в свою очередь, способствуют инфильтрации метаболических тканей активированными иммунными клетками и модификации ее структуры с последующим развитием патологического ремоделирования ЖТ на фоне латентного субклинического воспаления [44, 170, 178].

При этом, особенности цитокинового статуса в контексте различных фенотипов ожирения изучены недостаточно, что обусловило наш интерес к исследованию особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ИЗМТ, МЗО и МНЗО.

Известно, что ИЛ-1 β , член семейства ИЛ-1, играет важную роль в регуляции реакций, коррелирующих с воспалительным стрессом [101,113]. Согласно данным ряда авторов, у людей сывороточные уровни ИЛ-1 β повышаются при ожирении, СД и метаболических нарушениях, но снижаются после значительной потери веса [90, 101]. Результаты проведенного лабораторного исследования не выявили статистически значимых различий сывороточного уровня ИЛ-1 β у пациентов с ИЗМТ и 3Д ($p > 0,05$, Рисунок 24).

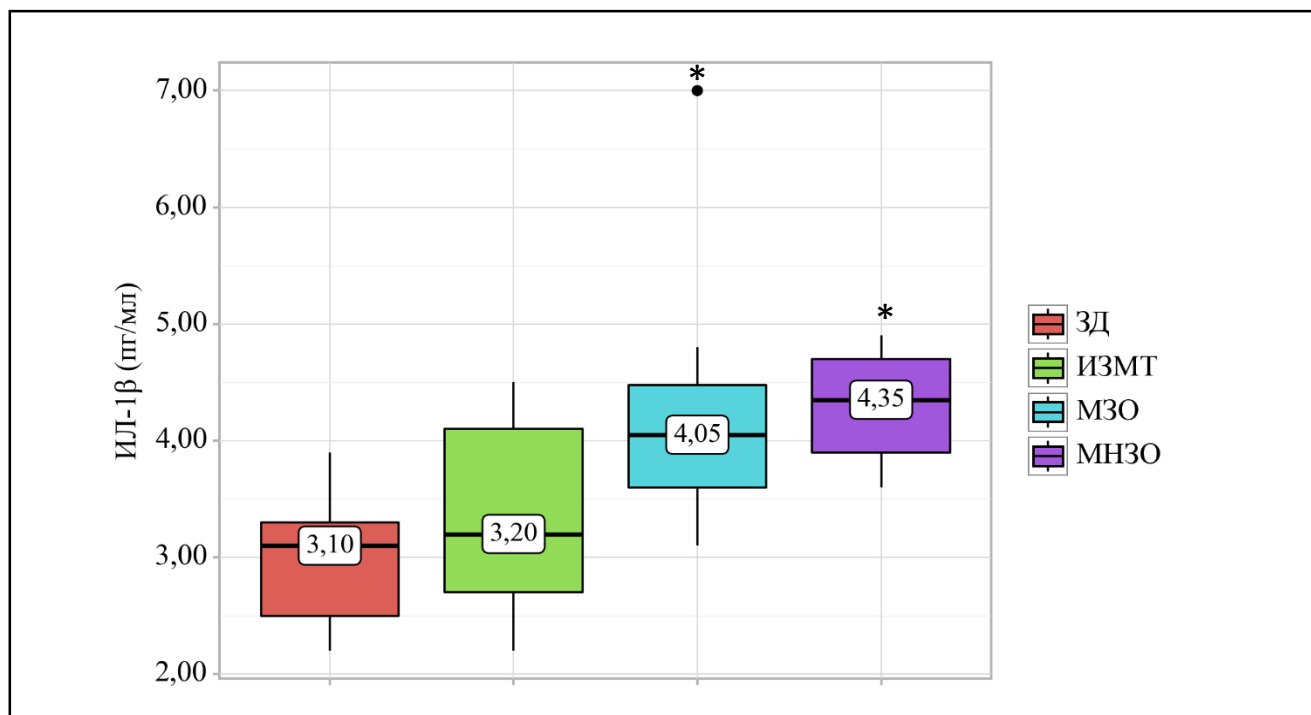


Рисунок 24 – Анализ концентрации цитокина ИЛ-1 β в сыворотке крови, пг/мл

При этом, концентрации ИЛ-1 β у пациентов с МЗО и МНЗО превышали аналогичные значения, полученные у 3Д (3,10 [2,50-3,30] пг/мл, $p < 0,05$ (Рисунок 27), что согласуется с данными литературы [185]. Значения ИЛ-1 β 4,6-4,9 пг/мл, регистрируемые у пациентов со стеатозом печени (18,0% МЗО и 37,5 % МНЗО), заслуживают особого внимания, учитывая, что ИЛ-1 β опосредует воспаление, стеатоз и фиброз печени [101].

Проведенный анализ сывороточного уровня ИЛ-1 β позволил установить взаимосвязи, представленные в Таблице 14.

У пациентов с МЗО следует отметить наличие статистически значимой зависимости ИЛ-1 β с такими показателями липидного профиля, как ОХ, ТГ, КА, ЛПНП, ЛПВП, у лиц группы МНЗО выявлена статистически значимая зависимость со всеми показателями липидного профиля (Таблица 14), что подтверждает данные литературы «о способности ИЛ-1 β стимулировать накопление триглицеридов и холестерина в метаболических тканях» [101] .

Таблица 14 – Корреляция ИЛ-1 β и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИЛ-1 β – ИМТ	0,494	Умеренная	0,008*	0,609	Заметная	<0,001*
ИЛ-1 β – САД	-0,102	Слабая	0,606	-0,134	Слабая	0,465
ИЛ-1 β – ДАД	-0,125	Слабая	0,526	-0,112	Слабая	0,543
ИЛ-1 β – лейкоциты	-0,167	Слабая	0,394	-0,234	Слабая	0,197
ИЛ-1 β – СОЭ	0,049	Нет связи	0,805	0,276	Слабая	0,126
ИЛ-1 β – АЛТ	-0,042	Нет связи	0,834	0,236	Слабая	0,194
ИЛ-1 β – АСТ	0,064	Нет связи	0,748	0,239	Слабая	0,188
ИЛ-1 β – глюкоза	0,050	Нет связи	0,800	0,198	Слабая	0,277
ИЛ-1 β – ТГ	0,221	Слабая	0,259	0,557	Заметная	<0,001*
ИЛ-1 β – ЛПВП	-0,596	Заметная	<0,001*	-0,488	Умеренная	0,005*
ИЛ-1 β – ЛПНП	0,729	Высокая	<0,001*	0,863	Высокая	<0,001*
ИЛ-1 β – ЛПОНП	0,218	Слабая	0,266	0,557	Заметная	<0,001*
ИЛ-1 β – КА	0,673	Заметная	<0,001*	0,638	Заметная	<0,001*
ИЛ-1 β – ОХ	0,594	Заметная	<0,001*	0,796	Высокая	<0,001*
ИЛ-1 β – β -катенин	0,679	Заметная	<0,001*	0,601	Заметная	<0,001*
ИЛ-1 β – склеростин	0,684	Заметная	<0,001*	0,669	Заметная	<0,001*
ИЛ-1 β – WIF-1	0,677	Заметная	<0,001*	0,425	Умеренная	0,015*
ИЛ-1 β – DVL-1	0,618	Заметная	<0,001*	0,360	Умеренная	0,043*
ИЛ-1 β – GSK-3 β	0,553	Заметная	0,002*	0,465	Умеренная	0,007*
ИЛ-1 β – GSK-3 α	0,728	Высокая	<0,001*	0,686	Заметная	<0,001*
ИЛ-1 β – STAT 1	-0,740	Высокая	<0,001*	-0,564	Заметная	<0,001*
ИЛ-1 β – SOCS 1	0,524	Заметная	0,004*	0,394	Умеренная	0,026*
ИЛ-1 β – STAT 3	-0,471	Умеренная	0,011*	-0,389	Умеренная	0,028*
ИЛ-1 β – SOCS 3	0,544	Заметная	0,003*	0,419	Умеренная	0,017*
ИЛ-1 β – STAT 6	-0,527	Заметная	0,004*	-0,143	Слабая	0,436
ИЛ-1 β – SOCS 6	0,552	Заметная	0,002*	0,288	Слабая	0,110

Несмотря на то, что при МЗО и МНЗО были установлены корреляционные связи ИЛ-1 β с рядом показателей STAT/SOCS и WNT сигналинга, наиболее прочные статистически значимые зависимости были отмечены у пациентов с МЗО лишь в отношении GSK-3 α и STAT 1 (Таблица 14), что, с учетом данных литературы о взаимомодулирующем влиянии данных молекулярных пептидов и их вовлеченности в различные сигнальные пути MAPK, [161, 236], PI3K/AKT/mTOR [60, 177, 236], TGF- β [177, 288], AMPK [106], подчеркивает сложность иммунорегуляторных механизмов в контексте метавоспаления.

Известно, что среди цитокинов, которые обычно имеют высокие значения в сыворотке крови у лиц с ожирением, можно назвать ведущими ФНО- α и ИЛ-6 [51, 132]. Как видно из Рисунка 25, уровень ФНО- α у больных с МЗО и МНЗО изменялся от 3,7 до 9,9 пг/мл и был достоверно выше, чем у ЗД ($p < 0,001$).

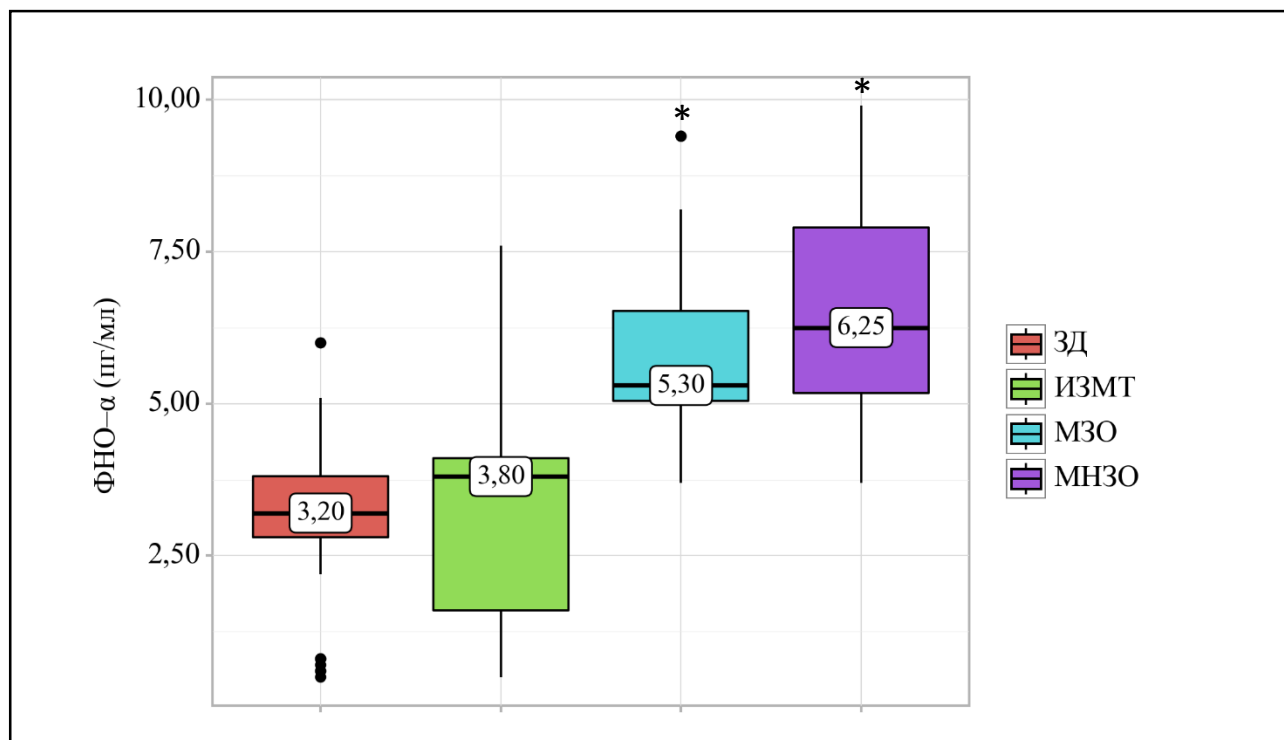


Рисунок 25 – Анализ концентрации цитокина ФНО- α в сыворотке крови, пг/мл

Выявленный у 12,5% лиц IV группы максимально высокий уровень ФНО- α (выше 8,1 пг/мл) может свидетельствовать о возрастании секреции и экспрессии ФНО- α клетками жировой ткани по мере увеличения массы тела при ожирении [26, 263], что не противоречит данным литературы. У лиц с ИЗМТ в отношении ФНО- α не обнаружено статистически значимых корреляционных связей с клинико-лабораторными и инструментальными показателями.

В Таблице 15 приведены результаты корреляции сывороточного уровня ФНО- α и количественных переменных клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с МЗО и МНЗО.

Таблица 15 – Корреляция ФНО- α и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
ФНО- α – ИМТ	0,230	Слабая	0,239	0,566	Заметная	<0,001*
ФНО- α – САД	-0,187	Слабая	0,341	0,078	Нет связи	0,669
ФНО- α – ДАД	-0,009	Нет связи	0,964	0,159	Слабая	0,384
ФНО- α – лейкоциты	-0,043	Нет связи	0,827	-0,149	Слабая	0,415
ФНО- α – СОЭ	-0,344	Умеренная	0,073	0,199	Слабая	0,274
ФНО- α – АЛТ	-0,083	Нет связи	0,675	0,311	Умеренная	0,083
ФНО- α – АСТ	-0,230	Слабая	0,238	0,330	Умеренная	0,065
ФНО- α – глюкоза	0,079	Нет связи	0,689	0,060	Нет связи	0,746
ФНО- α – ТГ	0,202	Слабая	0,303	0,699	Заметная	<0,001*
ФНО- α – ЛПВП	-0,450	Умеренная	0,016*	-0,664	Заметная	<0,001*
ФНО- α – ЛПНП	0,596	Заметная	<0,001*	0,619	Заметная	<0,001*
ФНО- α – ЛПОНП	0,198	Слабая	0,312	0,698	Заметная	<0,001*
ФНО- α – КА	0,408	Умеренная	0,031*	0,623	Заметная	<0,001*
ФНО- α – ОХ	0,426	Умеренная	0,024*	0,583	Заметная	<0,001*
ФНО- α – β -катенин	0,456	Умеренная	0,015*	0,558	Заметная	<0,001*
ФНО- α – склеростин	0,565	Заметная	0,002*	0,590	Заметная	<0,001*
ФНО- α – WIF-1	0,482	Умеренная	0,009*	0,452	Умеренная	0,009*
ФНО- α – DVL-1	0,231	Слабая	0,237	0,376	Умеренная	0,034*
ФНО- α – GSK-3 β	0,359	Умеренная	0,061	0,497	Умеренная	0,004*
ФНО- α – GSK-3 α	0,554	Заметная	0,002*	0,575	Заметная	<0,001*
ФНО- α – STAT 1	-0,439	Умеренная	0,019*	-0,595	Заметная	<0,001*
ФНО- α – SOCS 1	0,746	Высокая	<0,001*	0,334	Умеренная	0,062
ФНО- α – STAT 3	-0,598	Заметная	<0,001*	-0,363	Умеренная	0,041*
ФНО- α – SOCS 3	0,546	Заметная	0,003*	0,570	Заметная	<0,001*
ФНО- α – STAT 6	-0,562	Заметная	0,002*	-0,061	Нет связи	0,741
ФНО- α – SOCS 6	0,608	Заметная	<0,001*	0,317	Умеренная	0,077
ФНО- α – ИЛ-1 β	0,465	Умеренная	0,013*	0,588	Заметная	<0,001*

У большинства пациентов с различными фенотипами ожирения с увеличением уровня ФНО- α было отмечено повышение концентрации ТГ, ОХ, КА, ЛПНП, ЛПОНП и снижение ЛПВП, что подтверждается статистически значимыми корреляционными связями показателей ФНО- α со значениями липидного спектра, наиболее прочными среди которых являлись ФНО- α с ЛПОНП и КА при МНЗО, что согласуется с источниками литературы [101, 132]

Несмотря на то, что в ходе исследования у пациентов с МЗО и МНЗО были выявлены корреляционные зависимости ФНО- α с морфогенными белками WNT

сигнального пути, что согласуется с данными литературы об участии WNT сигналинга в модуляции воспалительного ответа [71, 86, 195, 153], высокой прочности связи между указанными протеинами установлено не было.

Учитывая, что при ожирении наблюдается сложное взаимодействие ФНО-индуцированных воспалительных процессов с регуляцией иммунного ответа посредством SOCS-сигналинга [123], интересными на наш взгляд представляются данные о выявленной корреляционной взаимосвязи высокой прочности ФНО- α и SOCS 1 ($\rho=0,746$, $p < 0,001$) при МЗО. При этом повышенная продукция SOCS 1 может рассматриваться как адаптивная реакция на хронический воспалительный процесс ЖТ, направленная на предотвращение повреждения адипоцитов и поддержку баланса в регуляции иммунометаболизма.

Как известно, ИЛ-6 является плеiotропным цитокином, обладающим как про-, так и противовоспалительными свойствами [12, 36], и осуществляющим свои эффекты преимущественно через STAT 3 [135, 136, 159]. Помимо активного участия ИЛ-6 в JAK/STAT сигналинге, доказано его влияние на основные компоненты WNT сигнального пути [78, 220, 268]. Учитывая, что ИЛ-6 участвует не только в инициации воспалительных реакций, но и в их ингибировании [15, 16], представляется актуальным изучение особенностей реализации его регулирующих эффектов в контексте метавоспаления при ожирении (Рисунок 26).

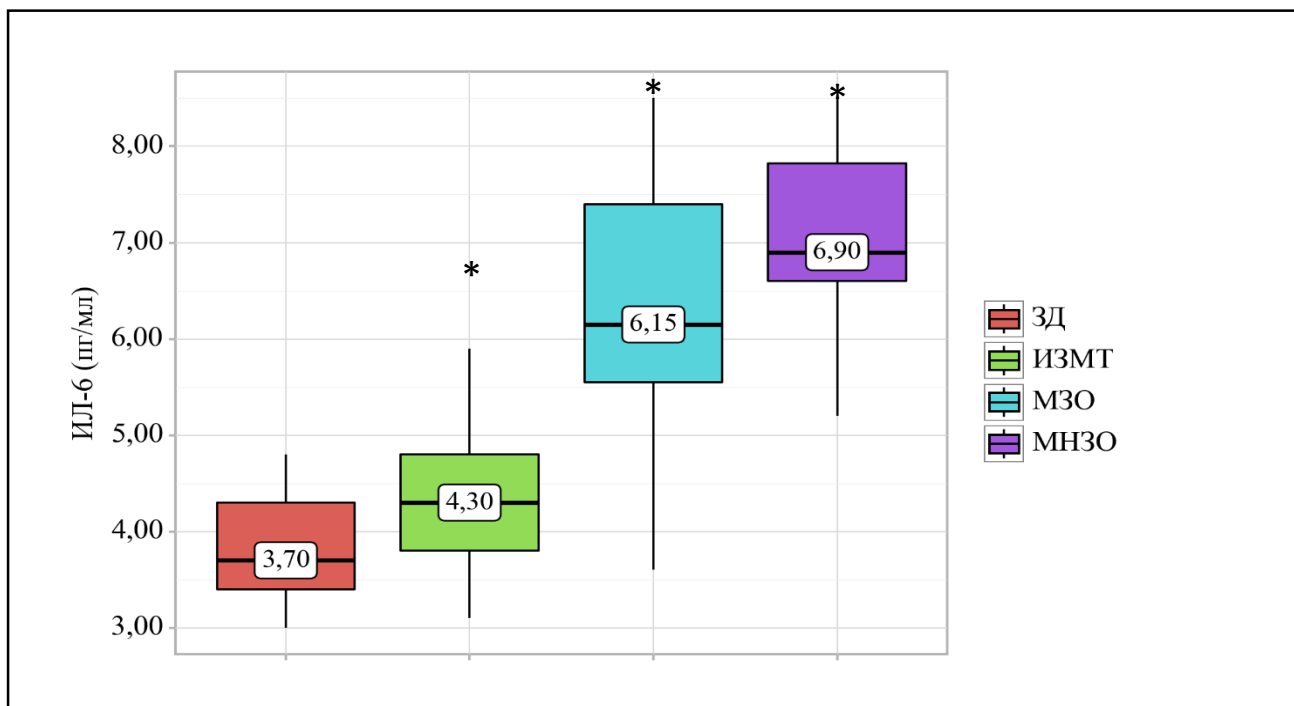


Рисунок 26 – Анализ концентрации цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови, пг/мл

По данным проведенного исследования (Рисунок 26), уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с ИЗМТ был достоверно выше, чем у ЗД, однако находился в пределах общепринятых референтных значений (0–7 пг/мл.). Превышение концентрации ИЛ-6 по сравнению со стандартными значениями для биологических жидкостей наблюдалось у значительной части пациентов с МЗО и МНЗО (35,7% и 40,6%, соответственно), что подтверждает наличие ассоциированного с ожирением низкоуровневого хронического воспаления и согласуется с данными литературы [78, 220, 268].

Статистически достоверные корреляционные зависимости ИЛ-6 с клинико-лабораторными и инструментальными показателями были обнаружены лишь у пациентов с МЗО и МНЗО (Таблица 16). Несмотря на то, что ИЛ-6 является известным активатором сигнального пути JAK 2/STAT 3, на наш взгляд, заслуживают внимания данные о выявленной отрицательной корреляционной связи ИЛ-6 и STAT 3 (Таблица 16), что, по всей видимости, связано с дисбалансом выработки различных изоформ STAT 3 (STAT 3 α , STAT 3 β , STAT 3 γ и STAT 3 δ), из которых STAT 3 α опосредует провоспалительный ответ ИЛ-6, а STAT 3 β подавляет синтез ИЛ-6 [46].

Таблица 16 – Корреляция ИЛ-6 и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
ИЛ-6 – ИМТ	0,554	Заметная	0,002*	0,713	Высокая	<0,001*
ИЛ-6 – САД	0,035	Нет связи	0,861	0,096	Нет связи	0,603
ИЛ-6 – ДАД	0,057	Нет связи	0,775	0,126	Слабая	0,491
ИЛ-6 – лейкоциты	-0,140	Слабая	0,477	-0,137	Слабая	0,454
ИЛ-6 – СОЭ	0,116	Слабая	0,555	0,451	Умеренная	0,010*
ИЛ-6 – АЛТ	0,136	Слабая	0,490	0,170	Слабая	0,351
ИЛ-6 – АСТ	0,056	Нет связи	0,778	0,232	Слабая	0,201
ИЛ-6 – глюкоза	0,031	Нет связи	0,875	0,158	Слабая	0,388
ИЛ-6 – ТГ	0,450	Умеренная	0,016*	0,662	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – ЛПВП	-0,703	Высокая	<0,001*	-0,675	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – ЛПНП	0,640	Заметная	<0,001*	0,838	Высокая	<0,001*
ИЛ-6 – ЛПОНП	0,447	Умеренная	0,017*	0,661	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – КА	0,684	Заметная	<0,001*	0,722	Высокая	<0,001*
ИЛ-6 – ОХ	0,516	Заметная	0,005*	0,794	Высокая	<0,001*
ИЛ-6 – β-катенин	0,565	Заметная	0,002*	0,722	Высокая	<0,001*
ИЛ-6 – склеростин	0,666	Заметная	<0,001*	0,745	Высокая	<0,001*
ИЛ-6 – WIF-1	0,604	Заметная	<0,001*	0,464	Умеренная	0,007*
ИЛ-6 – DVL-1	0,365	Умеренная	0,056	0,598	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – GSK-3β	0,614	Заметная	<0,001*	0,539	Заметная	0,001*
ИЛ-6 – GSK-3α	0,554	Заметная	0,002*	0,711	Высокая	<0,001*
ИЛ-6 – STAT 1	-0,578	Заметная	0,001*	-0,657	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – SOCS 1	0,649	Заметная	<0,001*	0,558	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – STAT 3	-0,633	Заметная	<0,001*	-0,674	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – SOCS 3	0,653	Заметная	<0,001*	0,614	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – STAT 6	-0,455	Умеренная	0,015*	-0,299	Слабая	0,096
ИЛ-6 – SOCS 6	0,661	Заметная	<0,001*	0,253	Слабая	0,163
ИЛ-6 – ФНО-α	0,580	Заметная	0,001*	0,641	Заметная	<0,001*
ИЛ-6 – ИЛ-1β	0,617	Заметная	<0,001*	0,708	Высокая	<0,001*

Кроме того, дисбаланс в системе ИЛ-6/STAT 3 может быть обусловлен присущими STAT 3 противовоспалительными свойствами, связанными с супрессией провоспалительной активности различных клеток (макрофаги, дендритные клетки, эндотелиоциты и др.), опосредованной через TLR –рецепторы [204].

При этом, как отмечалось выше, выявленная отрицательная корреляция SOCS 3 – STAT 3 с одной стороны, подтверждает данные о негативной регуляции

фосфорилирования STAT 3 за счет SOCS 3, с другой механизмы перекрестных помех и физиологические последствия супрессии SOCS 3 [284] и установленная положительная связь ИЛ-6 с SOCS 3, в данном случае, не могут трактоваться однозначно на фоне повышенной продукции ИЛ-6.

Известно, что ИЛ-6 влияет на липидный метаболизм, приводя к повышению преимущественно ОХ и ТГ [199], ввиду чего, установленные в нашем исследовании статистически значимые положительные корреляционные связи высокой прочности ИЛ-6 с ЛПНП, КА, ОХ, ещё раз дополнительно подтвердили опосредованные ИЛ-6 изменения в метаболизме липидов.

Кроме того выявлены прочные прямые корреляционные зависимости ИЛ-6 и β -катенина ($\rho=0,722$; $p<0,001$), склеростина ($\rho=0,745$; $p<0,001$), GSK-3 α ($\rho=0,711$; $p<0,001$), что, с учетом выше приведённых данных о повышении концентрации ИЛ-6, β -катенина, склеростина и GSK-3 α при МНЗО, может быть объяснено длительным воздействием высоких концентраций ИЛ-6, приводящих к нарушению в регуляции WNT сигналинга, что может создавать порочный круг хронического воспаления и метаболических нарушений.

Учитывая, что ИЛ-10 играет важную роль в модуляции иммунного ответа [12, 15, 16, 36], регуляции энергетического баланса и метаболической активности [56, 125, 233], представляло интерес изучить его уровень в сыворотке крови пациентов исследуемых групп. Согласно полученным результатам, уровень ИЛ-10 в сыворотке крови всех пациентов, несмотря на выявленные достоверные межгрупповые отличия, находился в пределах референтных значений (4,8–9,8 пг/мл) (Рисунок 27), что может быть связано с пониженной активностью STAT 3 [140, 214, 237, 238].

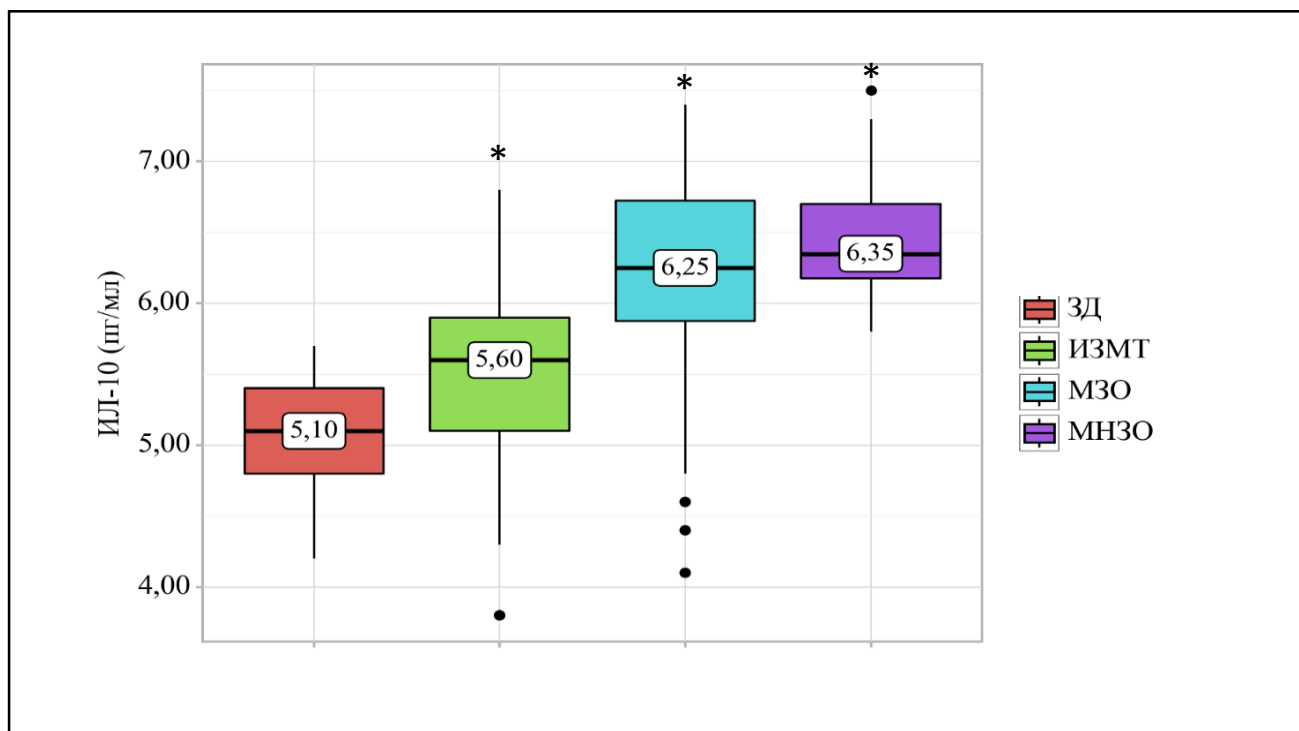


Рисунок 27 – Анализ концентрации цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл

В ходе исследования установлено, что лишь у 5 пациентов с МЗО и 3 с МНЗО уровень ИЛ-10 превышал 7,0 пг/мл, что, по-видимому, свидетельствует о недостаточном ингибирующем влиянии ИЛ-10 на метавоспаление при ожирении.

Как видно из данных, представленных в Таблице 17, не установлены прочные корреляционные связи сывороточного уровня ИЛ-10 с показателями липидного обмена у пациентов с МЗО и МНЗО.

Обращает на себя внимание наличие заметной положительной корреляции сывороточного ИЛ-10 и GSK-3 α ($r=0,613$, $p<0,001$) у пациентов с МЗО, а также заметной ($r=0,614$, $p<0,001$) у пациентов с МНЗО. Это согласуется с данными о том, что GSK-3, с одной стороны, способствует экспрессии воспалительных цитокинов, с другой - подавляет противовоспалительные цитокины, в том числе, ИЛ-10 [122].

Таблица 17 – Корреляция ИЛ-10 и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
ИЛ-10 – ИМТ	0,565	Заметная	0,001*	0,579	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – САД	0,071	Нет связи	0,713	-0,050	Нет связи	0,787
ИЛ-10 – ДАД	0,032	Нет связи	0,871	0,093	Нет связи	0,611
ИЛ-10 – лейкоциты	0,020	Нет связи	0,920	-0,291	Слабая	0,106
ИЛ-10 – СОЭ	0,149	Слабая	0,440	0,368	Умеренная	0,038*
ИЛ-10 – АЛТ	0,226	Слабая	0,238	0,083	Нет связи	0,652
ИЛ-10 – АСТ	0,172	Слабая	0,374	0,141	Слабая	0,443
ИЛ-10 – глюкоза	0,149	Слабая	0,439	0,138	Слабая	0,453
ИЛ-10 – ТГ	0,333	Умеренная	0,077	0,582	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – ЛПВП	-0,613	Заметная	<0,001*	-0,610	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – ЛПНП	0,602	Заметная	<0,001*	0,631	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – ЛПОНП	0,330	Умеренная	0,080	0,582	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – КА	0,602	Заметная	<0,001*	0,662	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – ОХ	0,443	Умеренная	0,016*	0,695	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – β -катенин	0,595	Заметная	<0,001*	0,627	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – склеростин	0,702	Высокая	<0,001*	0,628	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – WIF-1	0,562	Заметная	0,002*	0,533	Заметная	0,002*
ИЛ-10 – DVL-1	0,348	Умеренная	0,065	0,412	Умеренная	0,019*
ИЛ-10 – GSK-3 β	0,666	Заметная	<0,001*	0,500	Заметная	0,004*
ИЛ-10 – GSK-3 α	0,613	Заметная	<0,001*	0,614	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – STAT 1	-0,593	Заметная	<0,001*	-0,573	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – SOCS 1	0,537	Заметная	0,003*	0,492	Умеренная	0,004*
ИЛ-10 – STAT 3	-0,279	Слабая	0,142	-0,753	Высокая	<0,001*
ИЛ-10 – SOCS 3	0,701	Высокая	<0,001*	0,509	Заметная	0,003*
ИЛ-10 – STAT 6	-0,436	Умеренная	0,018*	-0,305	Умеренная	0,090
ИЛ-10 – SOCS 6	0,607	Заметная	<0,001*	0,180	Слабая	0,324
ИЛ-10 – ИЛ-1 β	0,597	Заметная	<0,001*	0,694	Заметная	<0,001*
ИЛ-10 – ФНО- α	0,492	Умеренная	0,007*	0,537	Заметная	0,002*

У пациентов IV группы с увеличением концентрации цитокина ИЛ-10 наблюдалось уменьшение уровня STAT 3 ($\rho = -0,753$, $p < 0,001$), что согласуется с данными исследований об ингибирующем влиянии ИЛ-10 на воспалительный процесс, опосредованном STAT 3 [140].

В ходе нашего исследования у лиц с МЗО также наблюдалась высокая прямая корреляционная связь между ИЛ-10 и SOCS 3 ($\rho = 0,701$; $p < 0,001$), что

подтверждается данными литературы о способности SOCS 3 ингибировать эффекты ИЛ-6, но не ИЛ-10 [237, 238].

Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь ИЛ-10 с ингибитором канонического WNT сигнального пути – склеростином ($\rho=0,702$; $p<0,001$) у пациентов с МЗО, что в контексте метавоспаления подчеркивает важность противовоспалительных механизмов.

Следует отметить, что изменения продукции цитокинов были связаны между собой. Так, были отмечены умеренной прочности статистически значимые корреляционные связи ФНО- α и ИЛ-1 β ($\rho=0,588$; $p<0,001$), ИЛ-6 и ФНО- α ($\rho=0,641$; $p<0,001$), ИЛ-6 и ИЛ-1 β ($\rho=0,708$; $p<0,001$), ИЛ-10 и ИЛ-1 β ($\rho=0,694$; $p<0,001$).

В ряде исследований показано, что величина цитокинового индекса ИЛ-6/ИЛ-10 имеет большее диагностическое значение в оценке выраженности нарушений иммунной системы и активности воспалительного процесса, чем определение отдельных цитокинов [52].

Анализ соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 у исследуемых групп выявил повышение данного индекса у больных с МЗО ($1,00\pm0,13$ пг/мл) и МНЗО ($1,10\pm0,09$ пг/мл) по сравнению со ЗД ($0,7\pm0,06$ пг/мл) и лицами с ИЗМТ ($0,8\pm0,07$ пг/мл) (Таблица 18).

С помощью ROC-анализа была получена кривая зависимости сывороточного уровня ЦИ и гиперлипидемии, площадь под ROC-кривой составила $0,949\pm0,031$ с 95% ДИ: 0,895-1,000. Чувствительность и специфичность модели 90,5% и 90,6% соответственно.

Анализ данных показал, что повышение ЦИ $\geq 1,1$ ассоциировано с высокой вероятностью развития метаболических нарушений с изменением липидного профиля (ОШ=14,5; 95% ДИ: 2,210-125,470, $p<0,05$), что можно рассматривать как важный показатель субклинического воспаления.

Таблица 18 – Корреляция ИЛ-6/ИЛ-10 и количественных переменных у пациентов с различными фенотипами ожирения

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Метаболически здоровое ожирение			Метаболически нездоровое ожирение		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
ЦИ – ИМТ	0,356	Умеренная	0,104	0,650	Заметная	<0,001*
ЦИ – САД	-0,436	Умеренная	0,043*	0,145	Слабая	0,427
ЦИ – ДАД	-0,120	Слабая	0,594	0,083	Нет связи	0,652
ЦИ – ТГ	-0,038	Нет связи	0,866	0,553	Заметная	0,001*
ЦИ – ЛПВП	-0,761	Высокая	<0,001*	-0,622	Заметная	<0,001*
ЦИ – ЛПНП	0,654	Заметная	<0,001*	0,744	Высокая	<0,001*
ЦИ – ЛПОНП	-0,008	Нет связи	0,972	0,551	Заметная	0,001*
ЦИ – КА	0,647	Заметная	0,001*	0,652	Заметная	<0,001*
ЦИ – ОХ	0,663	Заметная	<0,001*	0,687	Заметная	<0,001*
ЦИ – β-катенин	0,492	Умеренная	0,020*	0,710	Высокая	<0,001*
ЦИ – склеростин	0,595	Заметная	0,003*	0,720	Высокая	<0,001*
ЦИ – WIF-1	0,119	Слабая	0,599	0,379	Умеренная	0,032*
ЦИ – DVL-1	0,217	Слабая	0,332	0,522	Заметная	0,002*
ЦИ – GSK-3β	0,426	Умеренная	0,048*	0,524	Заметная	0,002*
ЦИ – GSK-3α	0,645	Заметная	0,001*	0,703	Высокая	<0,001*
ЦИ – STAT 1	-0,233	Слабая	0,298	-0,702	Высокая	<0,001*
ЦИ – SOCS 1	0,125	Слабая	0,579	0,553	Заметная	0,001*
ЦИ – STAT 3	-0,779	Высокая	<0,001*	-0,605	Заметная	<0,001*
ЦИ – SOCS 3	-0,005	Нет связи	0,983	0,574	Заметная	<0,001*
ЦИ – STAT 6	-0,247	Слабая	0,269	-0,231	Слабая	0,204
ЦИ – SOCS 6	0,671	Заметная	<0,001*	0,263	Слабая	0,146
ЦИ – ФНО-α	0,605	Заметная	0,003*	0,593	Заметная	<0,001*
ЦИ – ИЛ-1β	0,358	Умеренная	0,102	0,644	Заметная	< 0,001*

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ЦИ, в отличие от индивидуальных цитокинов, позволили установить более прочные корреляционные взаимосвязи с рядом показателей WNT и STAT-сигналинга (Таблица 18), что демонстрирует возможность ЦИ в комплексной оценке хронического субклинического воспаления при ожирении.

Таким образом, полученные данные говорят о том, что элементы WNT и JAK/STAT, а также цитокиновый статус играют важную роль в оценке иммунометаболических нарушений при различных фенотипах ожирения.

Тем не менее, обобщая полученные нами данные о взаимосвязи WNT, JAK/STAT-сигналинга и про-/противовоспалительных цитокинов, важно

отметить, что механизмы положительной и отрицательной обратной связи не работают по отдельности, скорее они тесно связаны посредством интеграции сигналов, которая происходит на молекулярном уровне путем множественных комбинаторных посттрансляционных модификаций, различные варианты физиологических и патологических нарушений которых могут приводить к хроническому субклиническому воспалительному процессу, что обосновывает необходимость их комплексной оценки и анализа с помощью сложных вычислительных технологий для определения ключевых молекулярных маркеров метавоспаления.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОМАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В настоящее время создается большое количество прогностических моделей с использованием технологий машинного обучения для диагностики заболеваний, прогнозирования осложнений и результатов лечения [66, 209, 217, 218].

Следует отметить, что ранняя диагностика метаболических нарушений может быть в значительной степени улучшена с помощью компьютерных технологий и искусственного интеллекта, основанных на растущих клинических и биологических наборах данных. В настоящее время в медицине значительное внимание уделяется машинному обучению, благодаря его способности выполнять надежный прогностический анализ [69, 193]. С целью прогнозирования избыточного веса или ожирения в литературе имеются единичные исследования [176, 207, 208], в которых использованы или биохимические показатели (ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП и др.) или, чаще всего, демографические (пол) и биометрические (рост, вес, ИМТ) данные, но не иммунологические биомаркеры.

По сравнению с традиционными линейными моделями, исследования в области медицины показывают преимущество применения машинного обучения при анализе многомерных наборов данных и сложных взаимосвязей между множеством переменных [117, 193].

У пациентов с ожирением целесообразно применять методы машинного обучения для прогнозирования риска метаболических нарушений, тем самым увеличивая количество пациентов, которые могли бы получить больше эффекта ввиду применения профилактических мер до появления клинически значимых признаков. Формально задачу построения прогноза следует рассматривать как задачу классификации. Иными словами, по определенному набору данных необходимо оценить риск развития метаболических нарушений для исследуемого пациента. Для решения задачи классификации имеется значительное число методов [117, 193], среди которых для выбора оптимальной алгоритмической программы машинного обучения и построения модели прогнозирования

метаболических нарушений нами были использованы алгоритмы машинного обучения (логистическая регрессия, случайный лес, градиентный бустинг, стохастический градиент метод опорных векторов) [66].

В Главе 3 нами установлено, что у пациентов с ожирением и высоким риском метаболических нарушений по сравнению с пациентами с низким риском наблюдаются статистически значимые различия по некоторым показателям, вошедшим в конечную выборочную совокупность. В ходе исследования путем систематического отбора с использованием алгоритма корректировки данных проведено формирование выборок в компьютерной программе извлечения информации в полуавтоматическом режиме из клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов.

Сокращение признаков является важным этапом предварительной обработки в машинном обучении, поскольку слишком много нерелевантных признаков может повлиять на эффективность прогнозирования [117, 225].

С помощью корреляционного анализа выбраны данные, которые характеризуют высокую степень линейной зависимости с высоким риском метаболических нарушений. Для дальнейшего исследования оставлены показатели: ЛПНП, STAT 1, STAT 6, склеростин, GSK-3 α , ФНО- α . Далее изучались распределения признаков в разрезе целевого значения. Так, на Рисунке 28 представлен случай, когда наблюдаются различия в значениях показателя.

Подготовка, построение, оценка и визуализация данных машинного обучения были выполнены с использованием программного обеспечения Python, библиотеки обработки данных Pandas. Данные были организованы в формате, необходимом для реализации алгоритма машинного обучения. Модели построены с использованием пакета scikit-learn, простого и эффективного инструмента для прогностического анализа данных по сравнению с традиционными методами линейной регрессии [69].



Рисунок 28 – Плотности распределения по признаку «ЛПНП»

Построение моделей машинного обучения предполагает выполнение следующих этапов: подготовка и очистка данных; формирование признакового пространства; построение модели и ее оценка. Необходимо отметить, что чаще всего выполнение этих этапов проводится в несколько итераций в зависимости от оценок качества построенной модели. Опишем далее реализацию этих этапов.

Первоначально сформированы наборы независимых переменных и целевого показателя (Рисунок 29).

```
[42] var = ['ФНО', 'STAT1', 'ЛПНП', 'склеростин', 'GSK-3α', 'STAT6']
```

```
[43] X = df[var]
      y = df['целевой_показатель']
```

Рисунок 29 – Выделение наборов независимых переменных и целевого показателя

Далее на основе получившихся наборов формировались обучающее и тестирующее множества в соотношении 80/20. Независимые переменные в обучающем и тестирующем множествах стандартизировались (Рисунок 30).

```
[45] X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.2, random_state=42)
      scaler = StandardScaler()
      X_train_st = scaler.fit_transform(X_train)
      X_test_st = scaler.transform(X_test)
```

Рисунок 30 – Обучающие и тестирующие множества

Для выбранных классификаторов с использованием соответствующих конструкторов библиотеки scikit-learn, а также метода поиска по сетке GridSearchCV строились соответствующие классификационные модели, что отображено на Рисунках 31,32.

```
[50] grid_searcher = GridSearchCV(
      RandomForestClassifier(),
      param_grid={
          'n_estimators': [1, 50, 100, 150, 200],
          'max_depth' : [1, 2, 3, 4, 5, 6]
      },
      cv=5,
      scoring='accuracy')

      grid_searcher.fit(X_train_st, y_train);
      print ('best_score -- {}'.format(grid_searcher.best_score_))
      print ('best_params -- {}'.format(grid_searcher.best_params_))
```

Рисунок 31 – Подбор параметров алгоритма случайного леса

```

rnd_clf = RandomForestClassifier(n_estimators = 50, max_depth = 3, random_state=42)
rnd_clf.fit(X_train_st, y_train)
y_pred = rnd_clf.predict(X_test_st)
rnd_imp_var = pd.DataFrame({'feature':X_train.columns, 'coeff': rnd_clf.feature_importances_}, )
rnd_imp_var['coeff'] = rnd_imp_var['coeff'].apply(abs)
rnd_imp_var.sort_values(by = 'coeff', ascending = False, inplace = True)
pred = rnd_clf.predict(X_test_st)
print('Метрики качества для RandomForestClassifier', '\n', classification_report(y_test, pred))

```

Рисунок 32 – Обучение и оценка качества для алгоритма случайного леса

В результате построения классификационных моделей получены следующие метрики качества (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка качества построенных классификационных моделей

Алгоритм классификации	Precision (точность)		Recall (полнота)		f1-score (f-мера)	
	0	1	0	1	0	1
Стохастический градиент	0,57	0,75	0,65	0,77	0,58	0,81
Метод опорных векторов	0,71	0,63	0,12	0,78	0,20	0,70
Логистическая регрессия	0,83	0,89	0,88	0,83	0,83	0,84
Случайный лес	0,75	0,83	0,75	0,83	0,67	0,67
Градиентный бустинг	0,71	0,73	0,68	0,73	0,56	0,61

Анализ установленных показателей качества построенных классификационных моделей позволил сделать вывод об их низкой прогностической способности. Дальнейшее улучшение классификационных моделей проводилось за счет уменьшения числа независимых показателей с учетом их важности (Рисунок 33).



Рисунок 33 – Распределение значимости признаков в модели случайного леса

После сокращения набора признаков до трех (STAT 1, ЛПНП, склеростин) повторно строились классификационные модели. В результате получены следующие метрики качества (Таблица 20).

Таблица 20 – Оценка качества построенных классификационных моделей

Алгоритм классификации	Precision (точность)		Recall (полнота)		f1-score (f-мера)	
	0	1	0	1	0	1
Стохастический градиент	0,84	0,79	0,77	0,83	0,79	0,83
Метод опорных векторов	0,82	0,83	0,67	0,80	0,60	0,74
Логистическая регрессия	0,90	0,85	0,91	0,87	0,87	0,86
Случайный лес	0,91	0,89	0,88	0,83	0,80	0,86
Градиентный бустинг	0,77	0,75	0,83	0,77	0,67	0,75

Таким образом, классификаторы случайный лес и логистическую регрессию можно выделить среди остальных методов, с показателями качества и

точности 90% и 88%, соответственно. Наиболее актуальные переменные, полученные в процессе моделирования, изображены на Рисунке 34.

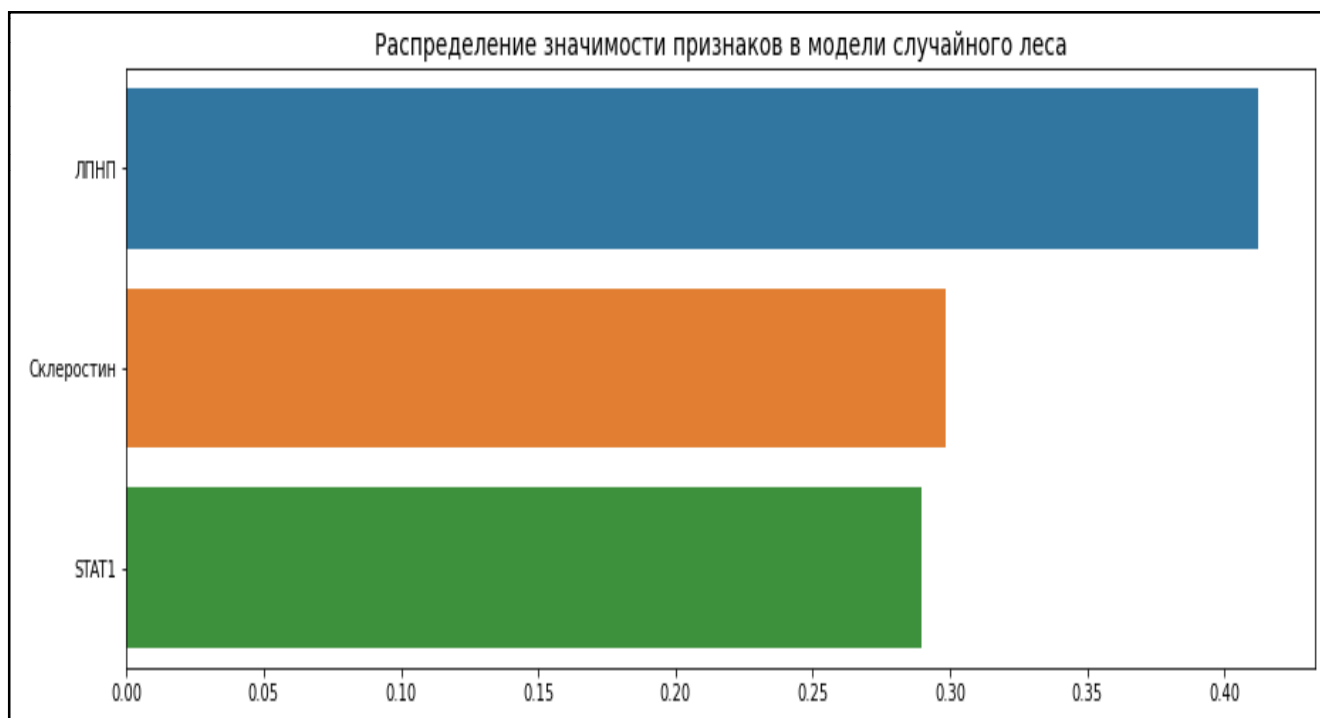


Рисунок 34 – Распределение значимости признаков в модели случайного леса

На Рисунке 35 изображен алгоритм работы модели случайного леса.

Анализ метрик моделей, построенных по выделенному набору из трех показателей, позволяет сделать вывод о повышении качества прогностических данных моделей по сравнению с построенными выше моделями по всему набору показателей.

Программа для ЭВМ на языке Python, Java Script «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений» разработана на основании проведенных математических расчётов. Она позволяет выявлять пациентов с риском развития метаболических нарушений. При нажатии кнопки «рассчитать» на экран выводится информация о наиболее вероятной степени риска метаболических нарушений у пациента (Рисунки 36, 37).

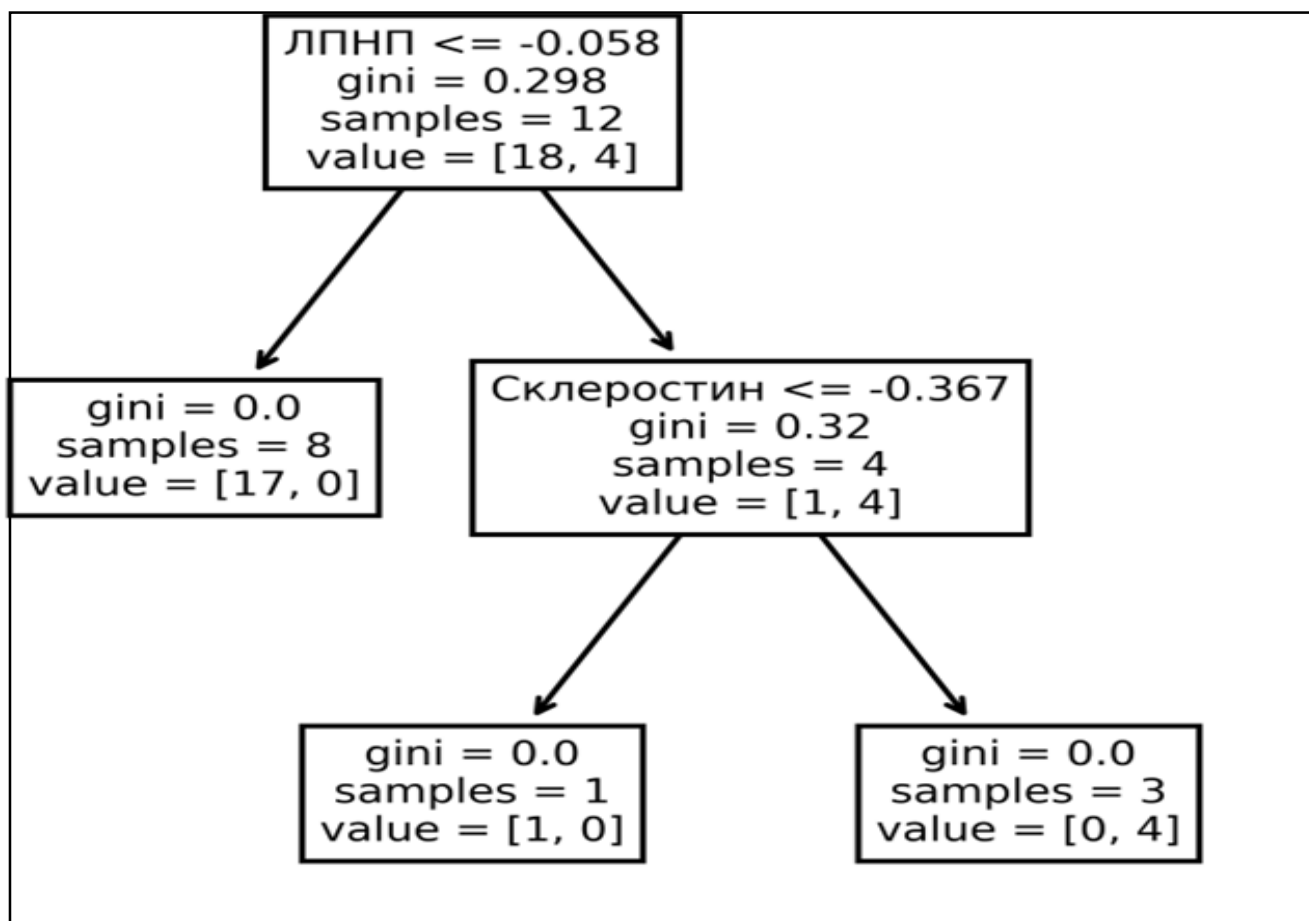


Рисунок 35 – Алгоритм работы классификационной модели случайного леса

Клинический случай 1.

Пациент Х., женщина 57 лет, обратилась в Медицинский центр для прохождения медицинского осмотра. На момент осмотра жалоб активно не предъявляет. По данным анамнеза: в течение последних 5 лет отмечает постепенное ежегодное увеличение массы тела на 2-5 кг. Из заболеваний отмечает наличие хронического гастрита. Вредные привычки отрицает.

Данные объективного осмотра. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы, костно-мышечная система без особенностей. Антропометрические данные. Рост-156 см, вес-80 кг, ИМТ-32. ОТ-95см, ОБ-105см, ОТ/ОБ - 0,9. Данные аускультации. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД-16 в мин. Тоны сердца ясные, ритм сердечной деятельности правильный, шумы не выслушиваются. Пульс 75 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление 125/70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме

за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Границы правой доли печени при пальпации не выступают из-под края реберной дуги. Размеры печени при перкуссии: 10*8*7см. По данным лабораторного обследования: в общем анализе крови: гемоглобин-120 г/л, лейкоциты- $6,0 \cdot 10^9$ /л, эритроциты- $5,5 \cdot 10^{12}$ /л, СОЭ-12мм\ч. В биохимическом анализе крови уровень общего билирубина составил 26 мкмоль/л, АЛТ-23Ед/л, АСТ-27Ед/л, общий белок-80 г/л, глюкоза-5,5 ммоль\л. Липидограмма: ОХ-5,1 ммоль/л; ЛПВП-1,3 ммоль/л, ЛПНП-3,1 ммоль/л, ЛПОНП-0,93 ммоль/л, ТГ-1,6 ммоль/л. По данным инструментальных обследований: УЗИ ОБП: размеры печени 158 на 78 мм, ткань печени диффузно неоднородна, признаки жирового гепатоза. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка без особенностей.

Выставлен диагноз: Ожирение 1 степени. НАЖБП в стадии стеатогепатоза. Гипербилирубинемия. Полученные данные показателей уровня белков STAT и WNT сигнальных путей были введены в «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений», который выявил низкий вероятностный исход риска метаболических нарушений (Рисунок 36).

Калькулятор оценки риска метаболических нарушений

лпнп
3,1

Склеростин
240,0

STAT 1
0,68

Рассчитать

Результат:

Низкий риск
метаболических нарушений

Рисунок 36 – Окно ввода информации в программе «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений»

Клинический случай 2.

Пациент Р., женщина 52 лет, обратилась в Медицинский центр для прохождения медицинского осмотра. На момент осмотра жалоб не предъявляет. По данным анамнеза: наличие хронических заболеваний отрицает. Отмечает, что около 10 лет имеет избыточный вес. Вредные привычки отрицает.

Данные объективного осмотра. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы, костно-мышечная система без особенностей. Антропометрические данные. Рост-165 см, вес-86 кг, ИМТ-31. ОТ-92см, ОБ-108 см, ОТ/ОБ-0,85. Данные аускультации. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД-17 в мин. Тоны сердца ясные, ритм сердечной деятельности правильный, шумы не выслушиваются. Пульс 75 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Границы правой доли печени при пальпации определяются по краю реберной дуги. Размеры печени при перкуссии: 10*9*7см.

По данным лабораторного обследования: в общем анализе крови: гемоглобин-129 г/л, лейкоциты- $5,2 \cdot 10^9$ /л, эритроциты- $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, СОЭ-21мм\ч. В биохимическом анализе крови уровень общего билирубина составил 8 мкмоль/л, АЛТ-23Ед/л, АСТ-30Ед/л, общий белок-71г/л, глюкоза-5,0 ммоль\л. Липидограмма: ОХ-6,0 ммоль/л; ЛПВП-1,4 ммоль/л, ЛПНП-2,9 ммоль/л, ЛПОНП-2,9 ммоль/л, ТГ-1,1 ммоль/л. По данным инструментальных обследований: УЗИ ОБП: размеры печени 160 на 85 мм, ткань печени диффузно неоднородна, признаки жирового гепатоза. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка без особенностей.

Выставлен диагноз: Ожирение 1 степени. НАЖБП в стадии стеатогепатоза. Показатели уровней белков STAT и WNT сигнального пути данного пациента были внесены в «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений», который выявил высокий риск метаболических нарушений (Рисунок 37).

Калькулятор оценки риска метаболических нарушений

ЛПНП
2,9

Склеростин
298,0

STAT 1
0,43

Рассчитать

Результат:

Высокий риск
метаболических нарушений

Рисунок 37 – Окно ввода информации в программе
«Калькулятор оценки риска метаболических нарушений»

Для проверки модели использовали калькулятор в разных исследуемых группах. В результате установлено, что здоровые лица со 100% результатом имели низкую вероятность метаболических нарушений, высокий риск был показан у 6,5% пациентов с избыточным весом, у 42,9% с МЗО, у 100% с МНЗО.

Таким образом, данная программа позволяет быстро, уже на профилактическом амбулаторном приеме, оценить риск метаболических нарушений у пациентов, которые при рутинном обследовании еще не имеют явных признаков нарушения метаболизма, но выявленный высокий риск позволит врачу предпринять профилактические меры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным статистическим данным, как в Российской Федерации, так и во всем мире количество людей, страдающих ожирением, неуклонно растет [5, 10, 33]. Ожирение является причиной развития и прогрессирования хронической патологии различных органов и систем, что в итоге приводит к ухудшению КЖ, ранней инвалидизации и смертности населения [11, 59].

Многочисленные исследования последних лет позволяют рассматривать ожирение как многокомпонентный патофизиологический процесс [39, 44, 62, 64, 132]. Однако, остаются предметом дискуссии молекулярные механизмы метавоспаления, отражающие различные стороны иммунопатологического процесса при ожирении. Высокий риск развития метаболических нарушений при ожирении позволил разделить его на фенотипы (МЗО и МНЗО), что может помочь персонифицировать подход к ведению пациентов с ИЗМТ и ожирением [80, 182, 184]. Углубленное изучение патогенеза ожирения, а также поиск новых биомаркеров метаболической дисфункции необходимы для расширения существующих путей принятия клинических решений.

Учитывая изложенное, была определена цель работы: провести комплексную оценку клинико-лабораторных показателей метаболических нарушений и установить их прогностическую значимость у пациентов с различными фенотипами ожирения.

Согласно проведенному клинико-эпидемиологическому анализу, распространенность ожирения в различных возрастных группах населения в Брянской области за период 2016-2023 гг. остается стабильно высокой и не имеет тенденции к снижению. В исследуемом периоде увеличилось на 35,3% количество пациентов с зарегистрированным впервые диагнозом «Ожирение» с доминирующим фенотипом - МЗО (57,8%).

Эти данные способствовали формированию предпосылок для изучения ФР и КЖ пациентов с различными фенотипами ожирения. Для оценки КЖ

исследуемых был использован стандартизированный опросник SF-36, позволяющий проанализировать показатели физического и психоэмоционального статуса пациентов, и разработанная нами анкета для анализа социальной адаптации, в которую были включены вопросы, связанные с наличием ФР ожирения. Согласно полученным данным, МЗО и МНЗО развиваются на фоне традиционных ФР: нерационального питания (преобладание в рационе жирной пищи (62,5% и 87,5%, соответственно), продуктов с повышенным содержанием сахара (57,8% и 73,2%, соответственно), мучных изделий (69,6% и 81,2%, соответственно), низкой физической активности (71,4% и 81,2%, соответственно), АГ (14,3% и 40,6%, соответственно), гиперлипидемии (46,0% и 68,8%, соответственно), сопутствующих хронических заболеваний ЖКТ (28,6% и 62,5%, соответственно).

Проведенный анализ интегрального показателя КЖ и ФР ожирения у пациентов с МЗО и МНЗО позволил установить снижение суммарного балла до $125 \pm 1,5$ и $119,5 \pm 1,2$ баллов, соответственно, что было ниже, чем у ЗД ($150 \pm 1,4$ баллов). При подробном анализе КЖ пациентов с различными фенотипами ожирения было выявлено снижение показателей физического компонента здоровья по сравнению с лицами с избыточной и нормальной массой тела ($p < 0,05$; Рисунок 7). При оценке баллов шкалы «Психологический компонент здоровья» между исследуемыми категориями пациентов статистически значимых различий установлено не было, кроме показателя RE, который был значительно ниже у лиц с МЗО и МНЗО по сравнению с лицами с избыточной и нормальной массой тела, $p < 0,001$ (Таблица 5).

Проведенный анализ позволил составить портрет пациента с ожирением, характерный для Брянской области, который представлен женщиной среднего возраста, с нарушением пищевого поведения, с низкими показателями общего здоровья и физического функционирования, имеющей хронические заболевания, чаще ССС и ЖКТ. Для таких лиц характерно снижение жизненных сил, они имеют проблемы в социальной и психоэмоциональной сфере.

Для установления особенностей клинического течения ожирения обследуемые (210 человек) были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту и полу: I – лица с нормальной массой тела (условно-здоровые) (n=45); II – пациенты с избыточной массой тела (n=77); III – пациенты с метаболически здоровым ожирением (n=56); IV – пациенты с метаболически нездоровым ожирением (n=32), Глава 2. Сопутствующая патология была преимущественно представлена заболеваниями ЖКТ (у 28,0% лиц с МЗО и 62,5% - с МНЗО) и сердечно-сосудистой системы (АГ у 14,3% пациентов с МЗО и 40,6% в группе МНЗО), заслуживают внимания данные о стеатозе печени, выявленном у 24,5% с МЗО и 56,5% с МНЗО. Среди пациентов с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом ожирения преобладали больные с 1 степенью ожирения (50,0% и 56,3%, соответственно), при этом с увеличением массы тела отмечалось нарастание дисбаланса в липидограмме, гиперлипидемия установлена у 46,0% лиц с МЗО и 68,8% с МНЗО.

Принимая во внимание важную роль JAK/STAT/SOCS сигналинга в модуляции процессов ожирения, расходовании энергии, толерантности к глюкозе, чувствительности к инсулину и воспалению [82, 110, 250, 284], была изучена специфика продукции в сыворотке крови основных белков (STAT 1,3,6 и SOCS 1,3,6,) JAK/STAT сингального пути, а также отслежена их связь с результатами клинико-лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с различными фенотипами ожирения.

Результаты исследований STAT 1 (Глава 3, Рисунок 9), играющего важную роль в развитии инсулинорезистентности и хронического субклинического воспаления, показали, что уровень белка STAT 1 у пациентов с ИЗМТ, МЗО и МНЗО был достоверно ниже, чем у ЗД (0,63 [0,44; 1,15] нг/мл), ($p < 0,001$). Уровень сывороточного STAT 1 у пациентов с МНЗО был в 1,5 раза ниже по сравнению с лицами с МЗО ($p < 0,001$). Минимальные пороговые значения STAT 1 (на уровне 0,2-0,25 нг/мл) регистрировались у 43,8% пациентов МНЗО с сопутствующей гиперлипидемией. Установленная нами заметная отрицательная корреляционная зависимость количества STAT 1 и ТГ, КА, ОХ, ЛПНП, ЛПНОП и заметная

положительная связь с уровнем ЛПВП, $p < 0,001$ подтвердила участие STAT 1 в регуляции липидного обмена (Таблица 6).

С помощью ROC-анализа, проведенного у пациентов с ожирением, была получена кривая зависимости сывороточного уровня STAT 1 и гиперлипидемии (площадь под ROC-кривой составила $0,803 \pm 0,077$ с 95% ДИ: $0,651 - 0,954$; $p = 0,002$) (Рисунок 10), при этом вероятность прогнозирования нарушений липидного спектра возрастает в 3,3 раза при значении показателя STAT 1 ниже $0,44$ нг/мл (ОШ=3,263; 95% ДИ: $1,089 - 9,776$, $p < 0,05$).

Изучение роли STAT 3 в иммунопатогенезе ожирения, обладающего, в отличие от STAT 1, двойственными эффектами (как про-, так и противовоспалительными) [204], показало достоверное снижение сывороточной концентрации STAT 3 по мере прогрессирования патологического процесса (от II к IV группе пациентов) по сравнению с ЗД (Рисунок 11). Заслуживают внимания данные как о максимально высоких значениях STAT 3 (на уровне $1,62 - 2,11$ нг/мл), зарегистрированных у 8,0% пациентов с ожирением, так и минимальных показателей STAT 3 в сыворотке крови ($0,06 - 0,27$ нг/мл) у 50,0% пациентов с МНЗО, свидетельствующие о возможной аберрантной иммуно-воспалительной реакции, приводящей к поляризации макрофагов в сторону M2, и продукцией цитокинов, способных ингибировать экспрессию STAT 3-сигнального пути.

Учитывая сложную и неоднозначную роль белка STAT 6 в метавоспалении [242], нами был сделан анализ количественного содержания STAT 6 в сыворотке крови пациентов с различными фенотипами ожирения (Рисунок 12). По мере прогрессирования патологического процесса (от ИЗМТ до МНЗО) происходило снижение концентрации в сыворотке крови STAT 6. Также, несмотря на снижение медианных значений показателя STAT 6, у пациентов с ИЗМТ и МЗО выявлена максимально широкая вариабельность значений STAT 6.

Вовлеченность STAT 6-сигналинга в регуляцию липидного метаболизма была косвенно подтверждена установленными отрицательными корреляционными связями между STAT 6 и ЛПНП, КА, ОХ (Таблица 6).

Таким образом, результаты проведённых исследований подтверждают значимость основных компонентов JAK/STAT-сигналинга – активаторов транскрипции STAT 1,3,6 в патогенезе метаболически здорового и нездорового ожирения, участие которых в метавоспалении при ожирении не ограничивается простым «включением» или «выключением» низкоуровневого воспалительного процесса, а, вероятно, проявляется в тонкой регуляции иммунометаболизма.

Учитывая важную роль белков SOCS 1,3,6 – регуляторов обратной связи в сигнальной системе JAK/STAT [239], представляло интерес исследование их сывороточных концентраций по мере увеличения массы тела и прогрессирования ожирения. Концентрация SOCS 1 у больных исследуемых групп, по сравнению со ЗД, носили разнонаправленный характер, медианные значения которых составили при ИЗМТ (0,15 нг/мл), МЗО (0,35 нг/мл) и МНЗО (0,16 нг/мл), при этом межквартильный размах значений от I к IV группе сокращался. Наблюдалось повышение сывороточного SOCS 1 у пациентов IV группы, как по мере прогрессирования ожирения, так и на фоне атеросклероза, что подтверждает вовлечённость SOCS 1 в процессе адипо- и атерогенеза.

Изучение содержания SOCS 3 в сыворотке крови (Рисунок 15) показало, что наиболее значимые изменения (с повышением медианных значений до 1,25 нг/мл) отмечались у пациентов с ИЗМТ, что может служить вероятным маркером начального адаптивного ответа организма на развивающееся метавоспаление.

В сыворотке крови больных МЗО регистрировался максимально широкий межквартильный размах значений SOCS 3 от 0,33 до 2,94 нг/мл (с медианой 0,96 нг/мл), в то время как у пациентов с МНЗО наблюдалось снижение уровня белка SOCS 3, как по сравнению со ЗД, так и лицами с МЗО (в 1,8 раза в обоих случаях).

Анализ внутригрупповых особенностей продукции SOCS 3 в зависимости от степени ожирения у пациентов IV группы показал парадоксальное повышение концентрации SOCS 3 при ожирении 3 степени (до 3,37 нг/мл), что может быть связано со стрессом эндоплазматического ретикулума, сопровождающимся активацией различных сигнальных путей и транскрипционных факторов, ассоциированных с SOCS 3.

Наряду с SOCS 3, одним из супрессоров цитокиновой сигнализации является SOCS 6, взаимодействующий с различными сигнальными молекулами и белками (JAK, STAT и др.), вовлечёнными в передачу сигналов от цитокинов [284], в связи с чем была проведена оценка уровней SOCS 6 у пациентов различными фенотипами ожирения (Рисунок 16).

Анализ результатов показал, что концентрация SOCS 6 у пациентов с МНЗО была значительно ниже, чем у больных других групп ($p < 0,05$), а у 34,4% значения SOCS 6 находились на максимально низком уровне (0,04-0,08 нг/мл), что может свидетельствовать о дефектности негативного регуляторного контроля SOCS 6 в системе JAK/STAT/SOCS сигналинга при МНЗО. Следует отметить установленную обратную корреляцию между SOCS 6 и ЛПВП (при МЗО и МНЗО) и положительную статистически значимую связь с ЛПНП, КА и ОХ у данных групп больных (Таблица 7), что можно трактовать как его вовлеченность в процесс атерогенеза. Отдельного внимания заслуживает установленная отрицательная корреляция между сывороточным уровнем белков SOCS 3 и STAT 1 у метаболически здоровых ($\rho = -0,492$; $p = 0,008$) и нездоровых ($\rho = -0,453$; $p = 0,009$) пациентов.

Таким образом, выявленные особенности продукции STAT и SOCS белков у лиц с различными фенотипами ожирения демонстрируют сложную сеть регуляции иммунометаболических процессов и расширяют представление об патофизиологических механизмах, вовлечённых в процесс ожирения.

Учитывая важную роль WNT/ β -катенин сигнального пути в регуляции метаболизма и модуляции адипогенеза [281, 283, 290], проведен анализ сывороточной концентрации β -катенина, склеростина, GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1 и DVL-1 у пациентов с ИЗМТ и различными фенотипами ожирения (Глава 3).

Согласно результатам проведенных исследований, уровень β -катенина регистрировался выше в сыворотке крови пациентов с ИЗМТ, МЗО и МНЗО по сравнению со ЗД (в 1,8 раз при ИЗМТ, в 1,8 – при МЗО, в 1,9 раза – при МНЗО; $p < 0,001$). При этом, у 25,0% пациентов с МНЗО и сопутствующей гиперлипидемией были отмечены максимально высокие значения β -катенина

(185-220 пг/мл) [17, 27], что подтверждает высокая положительная корреляционная зависимость уровня β -катенина с показателями липидного спектра, $p < 0,001$. Аналогичная зависимость была получена у больных с МЗО (Таблица 8).

Подтверждением участия STAT 3 в регулировании канонического пути β -катенина при адипогенезе [241] является выявленная корреляционная зависимость β -катенина и STAT 3 у пациентов с МЗО и МНЗО, $p < 0,001$.

Интерес к изучению особенностей продукции склеростина у пациентов с различными фенотипами ожирения был основан на данных о его мультимодальном действии на регуляцию метаболизма жировой ткани и углеводов [228, 229, 231]. Уровень сывороточного склеростина у пациентов с МЗО и МНЗО был достоверно выше, чем у ЗД (200 [180; 218] пг/мл), $p < 0,001$ (Рисунок 17). Следует обратить внимание, что с увеличением степени ожирения у пациентов с МЗО и МНЗО наблюдается интенсификация повышения концентрации склеростина. Максимальные значения выявлены у пациентов с 3 степенью ожирения (ИМТ 41-43,8 кг/м²).

Кроме того, у 40,6% пациентов с МНЗО максимально высокие значения склеростина (выше 380,0 пг/мл) регистрировались на фоне наиболее выраженных изменений липидного профиля и сопутствующей АГ. Проведенный ROC-анализ показал (Рисунок 18), что уровень сывороточного склеростина ($\geq 230,0$ пг/мл) с высокой вероятностью может служить ранним маркером нарушений липидного обмена (ОШ=15,0; 95% ДИ: 1,764-127,547, $p < 0,05$), и являться прогностическим фактором развития кардиометаболических нарушений.

Поиск возможных ранних маркеров развития метаболических нарушений у лиц с различными фенотипами ожирения обусловил интерес к изучению GSK-3 α и β , участвующей в патогенезе атеросклероза, СД, ожирения и др. [25,151]. В сыворотке крови обследуемых отмечается широкая вариабельность уровня GSK-3 α (Рисунок 19). Обращает на себя внимание, что медианный уровень GSK-3 α у больных с МНЗО в 7,5 раз превышал показатели ЗД ($p < 0,001$) и в 1,5 раза – данные при МЗО ($p < 0,001$). Отмечено, что с увеличением ИМТ наблюдалось

повышение уровня GSK-3 α , как при метаболически здоровом, так и нездоровом фенотипах ожирения.

При метаболически нездоровом фенотипе выделяются показатели высоких уровней GSK-3 α у пациентов с атеросклерозом и 3 степенью ожирения. На основе проведенного ROC-анализа (Рисунок 20) было установлено, что повышение GSK-3 α ($\geq 244,0$ пг/мл) в сыворотке крови ассоциировано с высокой вероятностью развития нарушений липидного обмена (ОШ=39,0; 95% ДИ: 7,317-207,881, $p < 0,05$).

Учитывая, что GSK-3 β входит в состав комплекса деградации β -катенина [76], сделан анализ уровня GSK-3 β в сыворотке крови больных исследуемых групп, в соответствии с которой, у лиц с МЗО и МНЗО уровень GSK-3 β был выше, чем у ЗД ($p < 0,05$) (Рисунок 21). При оценке корреляционных связей более выраженные отмечены у GSK-3 β с показателями липидного профиля и ИМТ. Также наблюдается тенденция к возрастанию прочности связей при МЗО и МНЗО (Таблица 11). Кроме того, установлена заметная положительная корреляционная связь между GSK-3 β и β -катенином у пациентов с МЗО ($p = 0,533$; $p = 0,003$) и МНЗО ($p = 0,504$; $p = 0,003$), подтверждающая данные об участии GSK-3 β в ингибировании фосфорилирования β -катенина [155, 245].

Ввиду того, что DVL-1 является ключевым компонентом WNT сигнального пути, а его роль в регуляции иммунометаболизма и хронического субклинического воспаления у лиц с различными фенотипами ожирения не изучена [276], у пациентов нами было проведено исследование уровня DVL-1 (Рисунок 22). Установлено, что уровень DVL-1 у пациентов с МЗО – в 4,6 раз, у лиц с МНЗО – в 4,4 раза превышал показатели ЗД лиц. Участие DVL-1 в активации канонического сигнального каскада WNT у лиц с различными фенотипами ожирения подтверждено у пациентов с МЗО и МНЗО корреляцией DVL-1 и β -катенина, гиперпродукция DVL-1, по всей видимости, необходима для деградации чрезмерного количества β -катенина [58].

Принимая во внимание, что WIF-1 является регулятором отрицательной обратной связи WNT сигналинга, обращает на себя внимание снижение его

сывороточной концентрации у лиц с МЗО и МНЗО по сравнению с исследуемыми с ИЗМТ и ЗД (Рисунок 23).

Выявленные минимальные пороговые значения WIF-1 (105-125 пг/мл), скорее всего, объясняются расходом WIF-1 для блокировки WNT/ β -катенин сигнального пути, они отмечены у 21,4% пациентов с МЗО и у 34,4% с МНЗО. Установленная в ходе исследования обратная корреляционная зависимость WIF-1 со STAT 1,3,6 как у пациентов с ИЗМТ, так и МЗО, МНЗО, может свидетельствовать о повышенной востребованности WIF-1 в условиях метавоспаления.

Учитывая, что ожирение позиционируется как гетерогенное мультифакторное заболевание, характеризующееся развитием воспаления с хроническим низкоуровневым течением [44, 65], представляло интерес изучение особенностей цитокинового статуса (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10 и цитокинового индекса) в контексте различных фенотипов ожирения.

Результаты проведенного исследования показали, что концентрации ИЛ-1 β у пациентов с МЗО и МНЗО превышали аналогичные значения, полученные у ЗД, $p < 0,05$ (Рисунок 24). Особого внимания заслуживают данные о ИЛ-1 β , регистрируемом на уровне 4,6-4,9 пг/мл у пациентов со стеатозом печени, выявленные у 18,0% МЗО и 37,5 % МНЗО.

Следует отметить наличие статистически значимой зависимости ИЛ-1 β с показателями липидного профиля у лиц с МЗО и МНЗО (Таблица 14), что подтверждает данные литературы о способности ИЛ-1 β стимулировать накопление ТГ и холестерина в метаболических тканях [101]. Несмотря на то, что при МЗО и МНЗО были установлены корреляционные связи ИЛ-1 β с набором показателей STAT/SOCS и WNT сигналинга, самые прочные статистически значимые связи были выявлены у лиц МЗО только в отношении GSK-3 α и STAT1 (Таблица 14), что подчеркивает сложность иммунорегуляторных механизмов в контексте метавоспаления.

Учитывая, что среди цитокинов, которые повышены у людей с ожирением, ведущими являются ФНО- α и ИЛ-6 [39, 51, 132], проводилось определение их

сывороточной концентрации у исследуемых групп, которое показало изменение концентрации ФНО- α у лиц с МЗО и МНЗО от 3,7 до 9,9 пг/мл (Рисунок 25) и увеличение по сравнению со ЗД ($p < 0,001$). Представляют интерес полученные результаты о выявленной корреляционной зависимости между ФНО- α и SOCS 1 ($r = 0,746$, $p < 0,001$) при МЗО.

Одним из факторов, подтверждающих наличие ассоциированного с ожирением низкоуровневого хронического воспаления, являются полученные данные об уровне ИЛ-6, показатели которого превышали стандартные значения для биологических жидкостей у 35,7% пациентов с МЗО и 40,6% с МНЗО (Рисунок 26). На наш взгляд, заслуживают внимания данные о выявленной отрицательной корреляционной связи ИЛ-6 и STAT 3 (Таблица 16), различные изоформы которого (STAT3 α и β) регулируют про- и противовоспалительные эффекты ИЛ-6 [46].

Изучение уровня ИЛ-10, как регулятора энергетического баланса и метаболической активности [56, 125, 233], показало, что его концентрация была выше, чем у больных I и II групп, но находилась в пределах референтных значений (4,8–9,8 пг/мл; Рисунок 27). При этом с учетом ингибирующего влияния ИЛ-10 на воспалительный процесс, опосредованный STAT 3 [14, 140], обращает на себя внимание снижение уровня STAT 3 на фоне увеличения концентрации ИЛ-10 ($r = -0,753$, $p < 0,001$) у пациентов IV группы.

В ходе нашего исследования у лиц с МЗО также установлена высокая прямая корреляционная связь между ИЛ-10 с SOCS 3 и склеростином, что в контексте метавоспаления подчеркивает важность противовоспалительных механизмов. Расчет цитокинового индекса ИЛ-6/ИЛ-10 у исследуемых групп выявил его повышение у больных с МЗО и МНЗО по сравнению со ЗД и лицами с ИЗМТ. Проведенный корреляционный анализ взаимосвязи ЦИ позволил установить более прочные корреляционные взаимосвязи с рядом показателей WNT и STAT-сигналинга (Таблица 18), чем с отдельными цитокинами, что демонстрирует потенциал использования ЦИ в комплексной оценке хронического субклинического воспаления при ожирении. С помощью ROC-анализа выявлено

пороговое значение ЦИ ($\geq 1,1$), позволяющее прогнозировать нарушения липидного обмена.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о весомой роли элементов WNT и JAK/STAT каскада, а также цитокинового статуса в оценке иммунометаболических нарушений при различных фенотипах ожирения.

С учётом полученных результатов в Главе 3 для определения степени риска развития метаболических нарушений после проведения эксплораторного многофакторного анализа исходной выборочной совокупности определены параметры (уровень ЛПНП, склеростина и STAT 1), которые в модели случайного леса показали наибольшую прогностическую и диагностическую точность. Программа для ЭВМ «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений» была основана и разработана на базе данной модели.

Резюмируя представленные данные, важно отметить высокую ценность иммунопатофизиологических маркеров для прогнозирования метаболических нарушений при различных фенотипах ожирения и высокий потенциал для их применения в практическом здравоохранении, в частности, для оптимизации амбулаторного наблюдения пациентов с ИЗМТ и ожирением.

ВЫВОДЫ

1. Среди лиц, проживающих на территории Брянской области, распространенность ожирения остается стабильно высокой и не имеет тенденций к снижению. Количество пациентов с зарегистрированным впервые диагнозом «Ожирение» за период с 2016 г. по 2023 г. выросло на 35,3%. Среди больных с ожирением доминирующим фенотипом является МЗО (57,8%). Доля женщин среди лиц с ожирением составила 56%.

МЗО и МНЗО развиваются на фоне традиционных ФР: нерационального питания с преобладанием в рационе жирной пищи (62,5% и 87,5%, соответственно), продуктов с повышенным содержанием сахара (57,8% и 73,2%, соответственно) и мучных изделий (69,6% и 81,2%, соответственно); низкой физической активности (71,4% и 81,2%, соответственно) и сопровождаются снижением интегрального показателя КЖ в 1,2 и 1,3 раза соответственно, по сравнению с ЗД. Коморбидный фон пациентов с МЗО и МНЗО дополняют заболевания ЖКТ (28,6% и 62,5%, соответственно), АГ (14,3% и 40,6%, соответственно), гиперлипидемия (46,0% и 68,8%, соответственно).

2. Развитие метаболически здорового и нездорового ожирения сопровождается нарушением продукции белков JAK/STAT и SOCS – систем, уровень которых зависит от фенотипа и степени ожирения. Пациенты с МНЗО характеризуются достоверно более низкими значениями сывороточных концентраций STAT 1,3,6, с регистрацией минимальных пороговых значений у 43,8%; 50,0% и 59,4% больных, соответственно.

Изменения супрессоров цитокиновой сигнализации (SOCS 1, SOCS 3, SOCS 6) при ИЗМТ, МЗО и МНЗО фенотипах ожирения, по сравнению с ЗД, носят разнонаправленный характер, являясь наиболее выраженными в отношении гиперпродукции SOCS 1 при МЗО и SOCS 3 при ИЗМТ. Пациенты с МНЗО характеризуются снижением медианных значений сывороточных концентраций SOCS 1 и SOCS 3, наряду с их возрастанием в зависимости от степени прогрессирования ожирения.

У пациентов с МЗО и МНЗО выявлены достоверно значимые корреляционные связи уровней STAT 1, SOCS 1 и SOCS 3 с показателями липидного обмена (уровнем ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПНОП, ЛПВП, КА).

Вероятность прогнозирования нарушений липидного спектра как у пациентов с ИЗМТ, так и МЗО и МНЗО возрастает при снижении в сыворотке крови концентрации STAT 1 $< 0,44$ нг/мл (ОШ=3,263; 95% ДИ: 1,089-9,776, $p < 0,05$).

3. Установлено достоверное повышение сывороточных концентраций морфогенных белков WNT сигнального пути у лиц с МЗО (склеростина в 1,3 раза, β -катенина в 1,8 раза, GSK-3 α в 5 раз, GSK-3 β в 1,3 раза, DVL-1 в 4,6 раза), с МНЗО (склеростина в 1,7 раза, β -катенина в 1,9 раза, GSK-3 α в 7,5 раз, GSK-3 β в 1,3 раза, DVL-1 в 4,4 раза), с ИЗМТ (β -катенина в 1,8 раза, GSK-3 α в 1,7 раза, DVL-1 в 1,3 раза) по сравнению с ЗД; максимально низкие уровни WIF-1 (105-125 пг/мл) регистрировались у 21,4% пациентов с МЗО и 34,4% с МНЗО, что свидетельствует о вовлеченности aberrantного WNT сигналинга в иммунопатогенез метавоспаления при ожирении.

У пациентов с различными фенотипами ожирения определены статистически значимые корреляционные зависимости между агонистами и антагонистами WNT сигнального пути (склеростин, β -катенин GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1, DVL-1) с показателями липидного обмена и ИМТ, с тенденцией к возрастанию прочности связей при МНЗО, что может быть связано с проатерогенным и -адипогенным действием белков WNT каскада.

Повышение сывороточных концентраций склеростина ($\geq 230,0$ пг/мл) и GSK-3 α ($\geq 244,0$ пг/мл) ассоциировано с высокой вероятностью развития нарушений липидного обмена (ОШ=15,0; 95% ДИ: 1,764-127,547, $p < 0,05$ и ОШ=39,0; 95% ДИ: 7,317-207,881, $p < 0,05$, соответственно).

4. Пациенты с МЗО и МНЗО в сравнении с ЗД и лицами с ИЗМТ характеризуются достоверно более высокими значениями сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10) и ЦИ.

Установлены наиболее прочные корреляционные зависимости в отношении ИЛ-1 β и GSK-3 α ($\rho=0,728$; $p<0,001$), ИЛ-1 β и STAT1 ($\rho=-0,740$; $p<0,001$), ФНО- α и SOCS 1 ($\rho=0,746$; $p<0,001$), ИЛ-10 и SOCS 3 ($\rho=0,701$; $p<0,001$), ИЛ-10 и склеростином ($\rho=0,702$; $p<0,001$); ЦИ и STAT 3 ($\rho=-0,779$; $p<0,001$) у пациентов МЗО; ИЛ-6 и β -катенина ($\rho=0,722$; $p<0,001$), ИЛ-6 и склеростина ($\rho=0,745$; $p<0,001$), ИЛ-6 и GSK-3 α ($\rho=0,711$; $p<0,001$), ИЛ-10 и STAT 3 ($\rho=-0,753$; $p<0,001$), ЦИ и β -катенина ($\rho=0,710$; $p<0,001$), ЦИ и склеростина ($\rho=0,720$; $p<0,001$), ЦИ и GSK-3 α ($\rho=0,703$; $p<0,001$), ЦИ и STAT 1 ($\rho=-0,702$; $p<0,001$) у пациентов с МНЗО, что может подтверждать диагностическую значимость данных показателей в оценке субклинического воспаления при ожирении.

Биомаркером ранних метаболических нарушений с изменением липидного профиля служат значения ЦИ $\geq 1,1$ (ОШ=14,5; 95% ДИ: 2,210-125,470, $p<0,05$)

5. Разработанная с помощью метода многофакторного анализа прогностическая модель (программа для ЭВМ «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений»), включающая предикторы (STAT 1, склеростин, ЛПНП) позволяет с 90% точностью определять пациентов с высоким риском развития метаболических нарушений среди лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИЗМТ и ожирением сывороточные концентрации STAT1($\leq 0,44$ нг/мл), склеростина ($\geq 230,0$ пг/мл), GSK-3 α ($\geq 244,0$ пг/мл), ЦИ $\geq 1,1$ могут служить биомаркерами ранних метаболических нарушений с изменением липидного профиля.

2. Использование в амбулаторно-поликлинической практике компьютерной программы «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений» позволяет оптимизировать амбулаторное ведение пациентов с ИЗМТ и ожирением.

3. Для оценки КЖ лиц с различными фенотипами ожирения в амбулаторно-поликлинической практике предлагается использование модифицированной анкеты, которая позволяет учитывать особенности данных пациентов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение регуляторных каскадов WNT и JAK/STAT открывает новые горизонты в иммунопатофизиологии метаболических нарушений при ожирении. Более того, современные представления о связи метаболических заболеваний с измененной иммунной реактивностью обосновывают актуальность разработки комплексных диагностических подходов с использованием биомаркеров WNT и передачи сигналов JAK/STAT в современных мультимаркерных моделях и обещают привести к созданию новых методов лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖТ – жировая ткань
ЗД – условно-здоровые
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЗМТ – избыточная масса тела
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН- γ – интерферон гамма
КЖ – качество жизни
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МЗО – метаболически здоровое ожирение
МНЗО – метаболически нездоровое ожирение
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОТ – окружность талии
ОБ – окружность бедер
ОБП – органы брюшной полости

ОХ – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет второго типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТФР- β – трансформирующий фактор роста бета

УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ФР – факторы риска

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦИ – цитокиновый индекс

ЭКГ – электрокардиография

АМРК – AMP activated protein kinase/АМФ-активированная протеинкиназа

АРС – Adenomatous polyposis coli/ белок аденоматозного полипоза толстой кишки

ВР – Bodily pain/Интенсивность боли

DAMP – damage-associated molecular pattern/сигналы опасности

DKK3 – Dickkopf-related protein 3/ Белок 3, связанный с Dickkopf

DVL – Dishevelled/«растрепанный» белок

FRZB – frizzled related protein/ frizzled-связанный белок

ГН – General Health/Общее состояние здоровья

GSK-3 – glycogen synthase kinase 3/киназа гликоген синтазы-3

ILCs – innate lymphoid cells/лимфоидные клетки врожденного иммунитета

IRS – Insulin receptor substrate/субстрат рецептора инсулина

JAK – янус-киназа

LRP5/6 – белок, связанный с рецепторами липопротеинов низкой плотности

МАРК – mitogen-activated protein kinase/митоген-активируемые протеинкиназы

МН – Mental Health/ Психическое здоровье

PI3K/AKT/mTOR – путь, содержащий ферменты фосфоинозитид-3-киназу, киназу AKT и механическую мишень рапамицина mTOR)

RE – Role-Emotional/ Полевое эмоциональное состояние

PF – Physical Functioning/Физическое функционирование

PRR – pattern recognition receptors/паттерн-распознающие рецепторы

RP – Role-Physical Functioning/ Полевое физическое состояние

SF – Social Functioning/Социальное функционирование

SF-36 – The Short Form-36/опросник качества жизни

SFRP2 – Secreted frizzled-related protein 2/ секретируемый белок 2, связанный с frizzled

STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription/ сигнальный преобразователь и активатор транскрипции

SOCS – Suppressor of Cytokine Signalling /супрессор цитокиновой сигнализации

The TCF/LEF family – T cell factor/lymphoid enhancer factor family/семейство факторов транскрипции Т-клеточного фактора/лимфоидного фактора-энхансера

VT – Vitality/ Жизненная активность

WIF – Wnt Inhibitory Factor/WNT-ингибирующий фактор

WNT – Wingless-related integration site/ген Wingless дрозофилы + онкоген int

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах / А. А. Никольский, И. П. Шиловский, К. В. Юмашев, Л. И. Вишнякова // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 6. – С. 600–614.
2. Влияние ожирения на качество жизни у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией / О. В. Каратаева, Е. И. Панова, Н. С. Цыпленкова, Е. П. Морозова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1 (21). – С. 41–45.
3. Волкова, Н. И. Метаболически здоровое ожирение, что мы о нем знаем? / Н. И. Волкова, Л. А. Ганенко, М. И. Поркшеян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 6–16.
4. Ганенко, Л.А. Фенотипы ожирения и их связь с микробиомом кишечника и эндокринной функцией жировой ткани: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.19 ,1.5.4 / Лилия Александровна Ганенко. - Ростов- на- Дону, 2023. – 207 с.
5. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 4–10.
6. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Российское кардиологическое общество [и др.]. – Санкт-Петербург: [б. и.], 2017. – 164 с. URL: <https://www.gergerbilcrb.ru/uploads/files/102/diagnostika-lechenie-profilaktika-ozhireniia-i-assotsiirovannyh-s-nim-zabolevani-natsionalnye-klinicheskie-rekomendatsii.pdf> (дата обращения: 17.07.2024).
7. Заболеваемость всего населения России в 2017 году с диагнозом, установленными впервые в жизни: статистические материалы/ А.В.Поликарпова, Г.А.Александрова, Н.А.Голубев [и др.].–М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2018.– 140 с.

8. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы/Г.А.Александрова, Н.А.Голубев, Е.М.Тюрина [и др.].—М.:ФГБУ«ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2020.— 140 с.

9. Заболеваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы/ А.В.Поликарпова, Г.А.Александрова, Н.А.Голубев [и др.].—М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2021.— 140 с.

10. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы/ И.А.Деев, О.С.Кобякова, В.И.Стародубов [и др.].—М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024.— 152 с.

11. Иванова, А. Ю. Влияние избыточной массы тела и ожирения на смертность (по результатам 27-летнего проспективного исследования) / А. Ю. Иванова, И. В. Долгалев // Профилактическая медицина. — 2017. — № 3. — С. 34–39.

12. Изучение цитокинового профиля у мужчин с артериальной гипертензией / И. И. Чукаева, Л. В. Ганковская, Н. В. Орлова [и др.]// Клиническая лабораторная диагностика. — 2018. — Т. 63, № 7. — С. 439–444.

13. Информативность лабораторных показателей как предикторов течения и исходов коронавирусной инфекции/ С.М.Юдина, В.В.Киселева, Ю.А.Рогова [и др.] // Человек и его здоровье. —2024.—Т. 27, № 2.—С. 14–22.

14. Использование средств искусственного интеллекта для молекулярного анализа профилей сенсibilизации у больных атопическим дерматитом и бронхиальной астмой/ Д.С.Фомина, М.С.Лебежкина, А.В.Караулов [и др.]// Российский биотерапевтический журнал. —2024. —Т. 23, № 3. —С. 26–39.

15. Караулов, А.В. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи/ А.В.Караулов, С.А.Быков, А.С.Быков. — М.: Изд-во БИНОМ, 2012.— 328с.

16. Клиническая иммунология / В. А. Козлов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев, И.Г. Козлов [и др.]. — Красноярск: Поликор, 2020. — 386 с.

17. Кулакова, А. С. STAT, SOCS, WNT: участие в патогенезе ожирения / А. С. Кулакова // Глобальные проблемы современности. – 2024. – Т. 5, № 2. – С. 22–29.

18. Кулакова, А. С. Взаимодействие показателей STAT и WNT сигнальных систем в процессе адипогенеза / А. С. Кулакова, М. А. Халилов, И. А. Филина // Биомедицина и социология. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 30–36.

19. Кулакова, А. С. Зависимость качества жизни пациентов с ожирением от их социально-демографического положения / А. С. Кулакова, И. А. Филина, С. С. Никишина // Вестник новых медицинских технологий: электронное периодическое издание. – 2020. – № 5. – С. 1–14.

20. Кулакова, А. С. Корреляционный анализ уровня белков STAT и SOCS в сыворотке крови у пациентов с ожирением / А. С. Кулакова // Клинические лабораторные исследования: современные стандарты, перспективы развития : материалы межрегиональной научно-практической конференции, г. Рязань, 27 ноября 2020 г. / ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова». – Рязань, 2021. – С. 51–56.

21. Кулакова, А. С. Лекарственные препараты в России и странах зарубежья, применяемые при лечении ожирения / А. С. Кулакова, С. С. Никишина, И. А. Филина // Фармакология разных стран : сборник трудов по итогам IV Всероссийской дистанционной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 85-летию Курского государственного медицинского университета и 75-летию Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг., г. Курск, 29-30 сентября 2020 г. – Курск, 2020. – С. 181–184.

22. Кулакова, А. С. Особенности состояния STAT-сигнальной системы у пациентов с ожирением / А. С. Кулакова, И. А. Снимщикова, М. О. Плотникова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 22–25.

23. Кулакова, А. С. Оценка взаимосвязи состояния здоровья и избыточной массы тела / А. С. Кулакова, И. А. Филина // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сборник научных трудов по итогам IV Международной

научно-практической конференции, г. Санкт-Петербург, 11 января 2019 г. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 20–23.

24. Кулакова, А. С. Проблема избыточного веса в аспекте социологического исследования / А. С. Кулакова // Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику: сборник научных трудов по итогам Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию ОГУ им. И. С. Тургенева и 20-летию Медицинского института, г. Орел, 11-12 апреля 2019 г. – Орел, 2019. – С. 69–85.

25. Кулакова, А. С. Роль GSK-3 в Wnt / β -catenin сигнальном пути при ожирении / А. С. Кулакова, И. А. Снимщикова, М. О. Плотникова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 775–780.

26. Кулакова, А. С. Роль белков STAT/ SOCS и WNT – сигнальной системы при ожирении / А. С. Кулакова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 254–262.

27. Кулакова, А. С. Роль морфогенных белков WNT-сигнального пути (склеростина и β -катенина) в адипогенезе / А. С. Кулакова, И. А. Снимщикова, М. О. Плотникова // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 133–137.

28. Куликов, В.А. Резольвины, протектины и марезины: новые медиаторы воспаления / В.А. Куликов, И.Н. Гребенников // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, №1. – С. 25–30.

29. МКБ – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. – URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 18.02.2024).

30. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 53–70.

31. Об утверждении региональной программы укрепления общественного здоровья в Брянской области: распоряжение правительства Брянской области от

23.07.2020 г. № 133-рп // Консорциум «Кодекс»: электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/974059373> (дата обращения: 18.07.2024).

32. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 123–130.

33. Ожирение и избыточная масса тела // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – 2024. – 1 марта. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 17.07.2024).

34. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе / Н. В. Мазурина, И. В. Лескова, Е. А. Трошина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 18–24.

35. Ожирение: клинические рекомендации / разработчики: Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов; Министерство здравоохранения РФ. – Москва: Минздрав РФ, 2020. – 42 с. – URL: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr28.pdf (дата обращения: 18.07.2024).

36. Особенности факторов врождённого иммунитета и цитокинового профиля у больных атопическим дерматитом/ С.М. Юдина, Т.С. Русанова, В.В.Киселева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021.– № 2.– С.63–68.

37. Оценка показателей морфогенных белков WNT-сигнального пути (склеростина и β -катенина) у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. О. Плотникова, И. А. Снимщикова, И. А. Афонина [и др.]// Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 88–94.

38. Оценка роли WIF-1 в генезе ишемической болезни сердца /М.О. Плотникова, И. А. Снимщикова, И. А. Афонина, А. С. Кулакова // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 279–284.

39. Плотникова, М.О. Клинико-эпидемиологические и иммунопатофизиологические особенности острых форм ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20, 3.2.7/ Мария Олеговна Плотникова. - Курск, 2022. - 175 с.

40. Плотникова, М. О. Современные подходы к выявлению ранних маркёров сердечно-сосудистых заболеваний / М. О. Плотникова, И. А. Снимщикова, А. С. Кулакова // Аллергология и иммунология. – 2021. – Т. 22, № 1. – С. 38.

41. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство/ О.М.Драпкина, А.В.Концевая, А.М.Калинина//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022.–Т. 21, № 4.– e3235.

42. Рашидова, М.А. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-α) в генезе ожирения/ М.А.Рашидова, М.А.Даренская, Л.И. Колесникова //Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6–2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32339> (дата обращения: 14.09.2024).

43. Распространённость и биомаркеры метаболического синдрома / О. Ю. Кытикова, М. В. Антонюк, Т. А. Кантур [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 302–312.

44. Романцова, Т. И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т. И. Романцова. Ю. П. Сыч // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 3–17.

45. Романцова, Т.И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость/ Т.И. Романцова, Е.В.Островская //Альманах клинической медицины. – 2015.–№ 1.– С. 75–86.

46. Роль транскрипционного фактора STAT3 в патогенезе бронхиальной астмы/ А.А. Никольский, И.П. Шиловский, Е.Д. Барвинская [и др.] //Биохимия. – 2021.– Т. 86, № 11.– С. 1489–1501.

47. Савина, А. А. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19 / А. А. Савина, С. И. Фейгинова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2022. – Т. 68, № 5. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1414/30/lang,ru/> (дата обращения: 18.07.2024).

48. Савина, А. А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации / А. А. Савина // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – № 4. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1285/30/lang,ru/> (дата обращения: 18.07.2024).

49. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023616758 от 03.04.2023 «Программа «Калькулятор оценки риска метаболических нарушений»»/ А.С.Кулакова, С.П.Строев, И.А. Снимщикова [и др.].—Москва: Федеральная служба по интеллектуальной собственности.

50. Сердечно-сосудистые риски и кардиоваскулярная патология: новые горизонты диагностики: монография / И.А. Снимщикова, М.О.Ревякина, А.С.Кулакова [и др.]; под ред. д-ра мед. наук, проф. И.А. Снимщиковой. – Орёл: ОГУ имени И.С. Тургенева, 2024. – 106 с.

51. Сумеркина, В. А. Состояние системы гемостаза и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом / В. А. Сумеркина, В. С. Чулков, Е. В. Ожигина // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 5. – С. 728–734.

52. Суранова, Г.Ж. Анализ уровней цитокинов у больных атеросклерозом периферических сосудов в условиях техногенного загрязнения/ Г.Ж.Суранова, Э.С.Майназарова, Р.Р.Тухватшин//Русский медицинский журнал. – 2018.– Т.11, № 1.– С. 27–30.

53. Тепаева, А. И. Социальная оценка качества жизни пациентов, страдающих избыточным весом и ожирением в условиях крупного промышленного региона / А. И. Тепаева, Т. И. Родионова // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 5. – С. 53–55.

54. Тимофеев, Ю. С. Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинко-лабораторные аспекты/ Ю. С.Тимофеев, О.

Н.Джигоева, О. М. Драпкина. Монография. – М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, М.: РОПНИЗ, ООО "Силиция-Полиграф", 2024, – 108 с. ISBN: 978-5-6050540-9-2.

55. Филина, И. А. Анализ влияния питания на качество жизни населения Орловской и Брянской областей / И. А. Филина, С. С. Никишина, А. С. Кулакова // «Здоровье и образование в XXI веке» COVID-19. Вчера-Сегодня-Завтра (медико-социальная проблема): материалы XXIII Международного Конгресса, г. Москва, 17-18 декабря 2021 г. – Москва, 2022. – С. 31–36.

56. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением / В. А. Сумеркина, Л. Ф. Телешева, Е. С. Головнева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 44–47.

57. WIF и реальность / В. И. Киселев, Е. Л. Муйжнек, Л. А. Ашрафян, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 1. – С. 18–26.

58. WNT-сигнальный путь и его связь с метаболическими нарушениями: роль DVL-1 и WIF-1/ И.А. Снимщикова, М.О.Плотникова, А.С.Кулакова, Н.Ю. Якушкина // Российский иммунологический журнал.– 2024.– Т. 27, № 3.–С. 545–552.

59. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity / M. Safaeia, E. A. Sundararajan, M. Driss [et al.] // Computers in Biology and Medicine. – 2021. – №. 136. – P. e104754.

60. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice/J. W. Hill, K. W. Williams, C. Ye [et al.] //Journal of Clinical Investigation. –2008.– Vol.118, № 5.– P. e1796–805.

61. Adipocyte CAMK2 deficiency improves obesity-associated glucose intolerance/W. Dai, M. Choubey, S. Patel [et al.] // Molecular Metabolism. – 2021.– № 53.– P. e101300.

62. Adipogenesis and WNT signaling / C. Christodoulides, C. Lagathu, J. K. Sethi, A. Vidal-Puig // Trends in Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 16–24.
63. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity / X. Unamuno, J. Gómez-Ambrosi, A. Rodríguez [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2018. – Vol. 48, № 9. – P. e12997.
64. Adipose tissue aging is regulated by an altered immune system / Z. Yi-Xiang, O. Min-Yi, Y. Zhang [et al.] // Frontiers InImmunology. – 2023. – Vol. 17, № 14. – P. e1125395.
65. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders/ I. L. Lemmer, N. Willemsen, N. Hilal, A. Bartelt// Molecular Metabolism. – 2021. – Vol. 47. – P. 101169.
66. Alam, M. Z. A Random Forest based predictor for medical data classification using feature ranking / M. Z. Alam, M. S. Rahman, M. S. Rahman // Informatics in Medicine Unlocked. – 2019. – Vol. 15. – P. e100180.
67. Allison, R. J. Emerging roles of JAK–STAT signaling pathways in adipocytes / R. J. Allison, J. M. Stephens // Trends Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 325–332.
68. Alsaedi, M. The role of WNT inhibitory factor I in adipose tissue development/M. Alsaedi// ETD Collection for Tennessee State University. –2016. – P. eAAI10158616.
69. An application based on bioinformatics and machine learning for risk prediction of sepsis at first clinical presentation using transcriptomic data/ S. Shi, X. Pan, L. Zhang [et al.] / Frontiers in Genetics. – 2022. – Vol. 2, № 13. – P. e979529.
70. A role for β catenin in dietinduced skeletal muscle insulin resistance/ S. W. C. Masson, W. C. Dissanayake, S. C. Broome [et al.] // Physiological Reports. –2023. – Vol. 11, № 4. – P. e15536.
71. Anti-obesity and immunostimulatory activity of Chrysosplenium flagelliferum in mouse preadipocytes 3T3-L1 cells and mouse macrophage RAW264.7

cells/J. W. Choi , G. H. Park , H. J. Choi [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2024. – Vol. 28. – P.e 315.

72. An update on brown adipose tissue biology: A discussion of recent findings (Review) / R. C. Gaspar, J. R. Pauli, G. I. Shulman, V. R. Muñoz // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2021. – Vol. 320. – P. 488–495.

73. Arroyo-Johnson, C. Obesity Epidemiology Worldwide / C. Arroyo-Johnson, K. D. Mincey // Gastroenterology clinics of North America. – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. 571–579.

74. Association between Wnt inhibitory factor-1 expression levels in articular cartilage and the disease severity of patients with osteoarthritis of the knee / S.-G. Gao, C. Zeng, J.-J. Liu [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. e1405–1409.

75. Association of circulating sclerostin levels with fat mass and metabolic disease: Related markers in Japanese postmenopausal women / T. Urano, M. Shiraki, Y. Ouchi, S. Inoue // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 8. – P. e1473–1477.

76. Baarsma, H. A. ‘WNT-er is coming’: WNT signalling in chronic lung diseases / H. A. Baarsma, M. Königshoff // Thorax. – 2017. – Vol. 72, № 8. – P. 746–759.

77. Beurel, E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases / E. Beurel, S. F. Grieco, R. S. Jope // Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – Vol. 148. – P. 114–131.

78. Biasin V. Sclerostin, bone morphogenetic protein, Wnt and the lung: a potential role beyond bone metabolism? / V. Biasin, B. Obermayer-Pietsch// Journal of Laboratory and Precision Medicine. – 2018.– Vol.3.– P.e 102.

79. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance / M. J. Kraakman, H. L. Kammoun, T. L. Allen [et al.] // Cell Metabolism. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 403–416.

80. Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity / M. Blüher // *Endocrine Reviews*. 2020. – Vol. 41, № 3. – P. eBHAA004.
81. Brandão I. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors/ I. Brandão, M.J. Martins, R. Monteiro// *Metabolites*. – 2020.– Vol. 10, № 2. – P.48.
82. Burrell, J. A. Latest advances in STAT signaling and function in adipocytes / J. A. Burrell, A. Boudreau, J. M. Stephens // *Clinical Science*. – 2020. – Vol. 134, № 6. – P. 629–639.
83. Campbell, E. Adolescent obesity in the past decade: a systematic review of genetics and determinants of food choice / E. Campbell, A. Franks, P. Joseph // *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. – 2019. – Vol. 31, № 6. – P. 344–351.
84. Cardiomyocyte-specific deletion of GSK-3 β leads to cardiac dysfunction in a diet induced obesity model/M. Gupte, S. Tumuluru, J. Y. Sui // *International Journal of Cardiology*. – 2018.– № 259.– P. 145–152.
85. Carow, B. SOCS3, a Major Regulator of Infection and Inflammation / B. Carow, M. E. Rottenberg // *Frontiers in immunology*. – 2014. – № 5.– P. 58.
86. Cawthorn, W. P. TNF- α and adipocyte biology / W. P. Cawthorn, J. K. Sethi // *FEBS Letters*. – 2008. – Vol. 582. – P. 117–131.
87. Cernkovich, E. R. Adipose-specific disruption of signal transducer and activator of transcription 3 increases body weight and adiposity / E. R. Cernkovich // *Endocrinology*. – 2008. – № 149. – P. e1581–1590.
88. Chee, W. Y. β -catenin-promoted cholesterol metabolism protects against cellular senescence in naked mole-rat cells / W. Y. Chee, Y. Kurahashi, J. Kim [et al.] // *Communications biology*. – 2021. – Vol. 4, № 1. – P. 357.
89. Chen, N. Wnt/ β -Catenin Signaling and Obesity/ N. Chen, J. Wang // *Frontiers in Physiology*. – 2018.–Vol. 17, № 9.– P. 792.
90. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes (frontiersin.org) / F. Zatterale, M. Longo, J. Naderi [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – № 1. – P. 607–219.

91. Circulating Levels of Sclerostin Predict Glycemic Improvement after Sleeve Gastrectomy/F. Carbone , E. N. Migliola , A. Bonaventura [et al.] //Nutrients. – 2021. – Vol.13, № 2. – P. e 623.
92. Circulating Sclerostin and Irisin Are Related and Interact with Gender to Influence Adiposity in Adults with Prediabetes / T. Klangjareonchai, H. Nimitphong, S. Saetung [et al.] // Corporation International Journal of Endocrinology. – 2014. – Vol. 2014, ID 261545. – P. 6.
93. Circulating sclerostin associated with vertebral bone marrow fat in older men but not women / Y.H. Ma, A. V. Schwartz, S. Sigurdsson [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. –Vol. 99, № 12 – P. e2584–590.
94. Clevers, H. Wnt/beta-catenin signaling and disease / H. Clevers, R. Nusse // Cell. - 2012. – Vol. 149. – P. e1192–1205.
95. Comprehensive gene-expression survey identifies WIF1 as a modulator of cardiomyocyte differentiation / Henk P. J. Buermans, B. van Wijk. M.A/Hulsker [et al.] // PLoS ONE. – 2010.– Vol. 5, № 12.– P. e15504
96. Constitutive expression of suppressor of cytokine signalling-3 in skeletal muscle leads to reduced mobility and overweight in mice / P. Lebrun, E. Cognard, R. Bellon-Paul [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. e 2201–2212.
97. Control of adipogenic commitment by a STAT3-VSTM2A axis / M. A. Dow, M. A. D. Silveira, A. Poliquin [et al.] // American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. – 2021. – Vol. 320, № 2. – P. e259–269.
98. Crewe, C. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis / C. Crewe, Y. A. An, P. E. Scherer // Journal of Clinical Investigation. – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 74–82.
99. Critical and independent role for SOCS3 in either myeloid or T cells in resistance to Mycobacterium tuberculosis / B. Carow, A.-K. Reuschl, D. Gavier-Widén [et al.] // PLoS Pathogens. – 2013. – Vol. 9, № 7. – P. e1003442.
100. CTNNB1/ β -catenin dysfunction contributes to adiposity by regulating the cross-talk of mature adipocytes and preadipocytes / M. Chen, P. Lu, Q. Ma [et al.] // Science Advances. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. eaax9605.

101. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism / J. Shi, J. Fan, Q. Su [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 30, № 10. – P. 703.
102. De Winter, T. J. J. Running Against the Wnt: How Wnt/ β -Catenin Suppresses Adipogenesis / T. J. J. De Winter, R. Nusse // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – Vol. 9. – P. e627429.
103. Deletion of Skeletal Muscle SOCS3 Prevents Insulin Resistance in Obesity/ S. B. Jorgensen, H. M. O'Neill, L. Sylow [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 56–64.
104. Diet-induced obesity elevates colonic TNF- α in mice and is accompanied by an activation of Wnt signaling: a mechanism for obesity-associated colorectal cancer/ Z. Liu , R. S. Brooks , E. D Ciappio [et al.] // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2011. – Vol. 23, № 10. – P. 1207–1213.
105. Dishevelled interacts with p65 and acts as a repressor of NF- κ B-mediated transcription/ N. Deng, Y. Ye, W. Wang, L. Li [et al.] // *Cell Research*. – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 1117-27.
106. Desjardins, E. M. Emerging Role of AMPK in Brown and Beige Adipose Tissue (BAT): Implications for Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes/ E. M. Desjardins, G. R Steinberg // *Current Diabetes Reports*. –2018.–Vol. 18, № 10. – P.80.
107. Dishevelled-1 (Dvl-1) protein: a potential participant of oxidative stress induced by selenium deficiency / H. D. Zhao, M. N. Sun, M. D. Li [et al.] // *Biological trace element research*. – 2014. – Vol. 157, № 1. – P. 45–50.
108. Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathways / C. Krause, A. Korchynskyi, K. de Rooij [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – Vol. 285, № 53. – P. e41614–41626.
109. DIX domains of Dvl and axin are necessary for protein interactions and their ability to regulate beta-catenin stability/ S. Kishida, H. Yamamoto, S. Hino [et al.] // *Molecular and Cellular Biology*. –1999.– Vol.19, № 6.– P. e4414–4422.
110. Dodington, D. W. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism / D. W. Dodington, H. R. Desai, M. Woo // *Trends in Endocrinology Metabolism*. – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 55–65.

111. Effect of bariatric surgery on the circulating level of adiponectin, chemerin, plasminogen activator inhibitor-1, leptin, resistin, and visfatin: a systematic review and meta-analysis / M. Askarpour, S. Alizadeh, A. Hadi [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2020. – № 52. – P. 207–215.

112. Effect of genetically predicted sclerostin on cardiovascular biomarkers, risk factors, and disease outcomes /M. Alcalde-Herraiz, J. Q. Xie, D. Newby [et al.] // *Nature Communications*. – 2024. – Vol.15, № 1. – P. e9832.

113. Effect of Tilorone on the Dynamics of Viral Load and the Levels of Interferons and Interleukin-1 β in the Lung Tissue and Blood Serum of Mice with Experimental Influenza/ O. V. Kalyuzhin, E. I. Isaeva, E. N. Vetrova// *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2021.– Vol. 171, № 6.– P.736-740.

114. Elevated plasma WIF-1 levels are associated with worse prognosis in heart failure with pulmonary hypertension/ K. Kania, A. Ahmed, S. Ahmed, G. Rådegran// *ESC Heart Failure*. – 2022. – Vol. 9, № 6. – P. 4139-4149.

115. Engin, A. The Mechanism of Leptin Resistance in Obesity and Therapeutic Perspective/ A. Engin// *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2024.– Vol.1460.– P.463-487.

116. Estimating neighbourhood-level prevalence of adult obesity by socio-economic, behavioural and built environment factors in New York City / Y. Sun, S. Wang, X. Sun // *Health*. – 2020. – Vol. 186. – P. 57–62.

117. Evolutionarily informed machine learning enhances the power of predictive gene-to-phenotype relationships. / C.Y. Cheng, Y. Li, K. Varala [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12, № 1– P. e5627.

118. Factors accounting for obesity and its perception among the adult Spanish population: data from 1,000 computer-assisted telephone interviews / A. Lecube, E. Sánchez, S. Monereo [et al.] // *Obesity Facts*. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 322–332.

119. Factors affecting adult overweight and obesity in urban China / I. Akira, P. Y. Li, O. Matsuda, E. Ishida // *The Pertanika Journal of Social Sciences & Humanities*. – 2020. – Vol. 28, № 1. – P. 503–513.

120. Factors Responsible for Obesity-Related Hypertension / K. Lim, K. L. Jackson, Y. Sata [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2017. – Vol. 19, № 7. – P. 53.
121. Fagotto, F. Looking beyond the Wnt pathway for the deep nature of β -catenin/ F. Fagotto// *EMBO Reports*. – 2013.– Vol. 14, №. – P.422–433.
122. Firdos, A. Emerging roles of GSK-3 α in pathophysiology: Emphasis on cardio- metabolic disorders / A. Firdos, J. R. Woodgett // *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research*. – 2020. – Vol. 1867, № 2. – P. e118616.
123. Fujimoto, M. SOCS1, a Negative Regulator of Cytokine Signals and TLR Responses, in Human Liver Diseases / M. Fujimoto, T. Naka // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2010. – Vol. 2010. – P. e470468.
124. Ghaben, A. L. Adipogenesis and metabolic health / A. L. Ghaben, P. E. Scherer // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 242–258.
125. Ghigliotti, G. Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions / G. Ghigliotti, C. Barisione, S. Garibaldi [et al.] // *Inflammation*. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. e1337–1353.
126. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake / G. V. Rayasam, V. K. Tulasi, R. Sodhi [et al.] // *Journal of pharmacology*. – 2009. – Vol. 156, № 6. – P. 885–898.
127. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) a magic enzyme: it's role in diabetes mellitus and glucose homeostasis, interactions with fluroquionlones. A mini-review / A. Ullah, N. Ali, S. Ahmad [et al.] // *Brazilian Journal of Biology*. – 2021. – Vol. 83. – P. e250179.
128. Gong, M. STAT6 Upregulation Promotes M2 Macrophage Polarization to Suppress Atherosclerosis/ M. Gong, X. Zhuo, A. Ma // *Medical Science Monitor Basic Research*. – 2017. – Vol. 23. – P. 240–249.
129. GSK-3 at the heart of cardiometabolic diseases: Isoform-specific targeting is critical to therapeutic benefit/P. Umbarkar, S. Y. R. Ramirez, A. T. Cora [et al.] //

Biochim Biophys Acta. Molecular basis of disease. –2023.– Vol.1869, № 6.– P. e 166724.

130. GSK3 is a negative regulator of the thermogenic program in brown adipocytes / L. K. Markussen, S. Winther, B. Wicksteed, J. B. Hansen// Journal of Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. e3469.

131. Gustafson B. Cytokines Promote Wnt Signaling and Inflammation and Impair the Normal Differentiation and Lipid Accumulation in 3T3-L1 Preadipocytes / B. Gustafson, U. Smith// Journal of Biological Chemistry. – 2006. – Vol. 281, № 14. – P. 9507-16.

132. Han, J. M. Immune Regulation in Obesity-Associated Adipose Inflammation / J. M. Han, M. K. Levings // The Journal of Immunology. – 2013. – Vol. 191, № 2. – P. 527–532.

133. Hao, L. X. Comparative analysis of the expression patterns of eight suppressors of cytokine signaling in tongue sole. *Cynoglossus semilaevis* / L. X. Hao, L. Sun // Fish & Shellfish Immunology. – 2016. – Vol. 55. – P. 595–601.

134. Hepatic STAT3 inhibition amplifies the inflammatory response in obese mice during sepsis / L. Williamson, I. Ayalon, H. Shen, J. Kaplan // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2019. – Vol. 316, № 2. – P. e286–292.

135. Hirano, T. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome / T. Hirano, M. Murakami // Immunity. – 2020. – Vol. 52. – P. 731.

136. Hirano, T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer / T. Hirano // International Immunology. – 2021. – Vol. 33, № 3. – P. 127–148.

137. Hotamisligil, G. S. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease / G. S. Hotamisligil // Immunity. – 2017. – Vol. 47, № 3. – P. 406–420.

138. Hunter, C. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C. A. Hunter, S. A. Jones // Nature Immunology. – 2015. – Vol. 16. – P. 448.

139. Hyperoxia exposure upregulates Dvl-1 and activates Wnt/ β -catenin signaling pathway in newborn rat lung / Z. Yuting, Y. Li, W. Jin [et al.] // Molecular Cell Biology. – 2023. – Vol. 24. – P. 4.

140. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR/ P. Krishnamurthy, J. Rajasingh, E. Lambers// *Circulation Research*. – 2008.– Vol. 18, № 104. – P. 9–18.

141. Impact of disadvantaged neighborhoods and lifestyle factors on adult obesity: evidence from a 5-year cohort study in Australia / K. S. Afroz, K. Alam, J. Gow [et al.] // *American Journal of Health Promotion*. – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 28–37.

142. Impact of weight change on quality of life in adults with overweight/obesity in the United States: a systematic review / M. Kroes, G. Osei-Assibey, R. Baker-Searle, J. Huang // *Current Medical Research and Opinion*. – 2016. – Vol. 32. – P. 485–508.

143. Impact of working conditions on the health of pharmacy workers / I. Filina, S. Nikishina, I. Snimshchikova [et al.] // II International Symposium «Innovations in Life Sciences», Belgorod, Russia, May 19-20, 2020. – Vol. 30. – URL: <https://www.bio-conferences.org/articles/bioconf/abs/2021/02/contents/contents.html> (date of request: 19.07.2024).

144. Inagaki, T. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function / T. Inagaki, J. Sakai, S. Kajimura // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. 480–495.

145. Increased Glycogen Synthase Kinase-3 β and Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase Expression in Adipose Tissue May Contribute to Glucocorticoid-Induced Mouse Visceral Adiposity / C. Yan, H. Yang, Y. Wang [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2016. – Vol. 40, № 8. – P. e1233–1241.

146. Increased β -catenin accumulation and nuclear translocation are associated with concentric hypertrophy in cardiomyocytes / C. Y. Lee, W. W Kuo, R. Baskaran [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2017. – Vol. 31. – P. 9–16.

147. Indirubin inhibits Wnt/ β -catenin signal pathway via promoter demethylation of WIF-1 / S. G. Liu, G. P. Luo, Y. B. Qu, Y. F. Chen // *BMC Complementary Medicine and Therapies*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 250.

148. Inflammation and Wnt Signaling: Target for Immunomodulatory Therapy? / I. Jridi, K. Canté-Barrett, K. Pike-Overzet, F. J. T. Staal // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – № 8. – P. e615131.

149. Inflammation and Wnt Signaling: Target for Immunomodulatory Therapy? / I. Jridi, K. Canté-Barrett, K. Pike-Overzet, F. J. T. Staal// *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021.– Vol.8.– 2020.– P. e615131

150. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / L. Chen, H. Deng, H. Cui [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 7204–7218.

151. Inhibiting Glycogen Synthase Kinase 3 Reverses Obesity-Induced White Adipose Tissue Inflammation by Regulating Apoptosis Inhibitor of Macrophage/CD5L-Mediated Macrophage Migration / L. Wang, Y. Wang, C. Zhang [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2018. – Vol. 38, № 9. – P. e2103–2116.

152. Insulin resistance and impaired adipogenesis/ B. Gustafson, S. Hedjazifar, S. Gogg // *Trends in Endocrinology and Metabolism*.– 2015.– Vol.26, № 4.– P. 193–200.

153. Interleukin-1 Signaling Mediates Obesity-Promoted Elevations in Inflammatory Cytokines, Wnt Activation, and Epithelial Proliferation in the Mouse Colon/ A. C. Pfalzer, J. W Crott, G. Y. Koh [et al.] / *Journal of interferon & cytokine research*. –2018. – Vol. 38, № 10. – P. 445–451.

154. Interorgan Metabolic Crosstalk in Human Insulin Resistance / S. Gancheva, T. Jelenik, E. Alvarez-Hernandez, M. Roden // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98, № 3. – P. e1371–1415.

155. Interrelationship of canonical and non-canonical Wnt signalling pathways in chronic metabolic diseases / I. Ackers, A. Ian, M. Ramiro [et al.] // *Diabetes & Vascular Disease Research*. – 2018.– Vol. 15, № 1. – P. 3–13.

156. Involvement of mast cells in adipose tissue fibrosis / S. Hirai, C. Ohyan, Y. Kim [et al.] // *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 306, № 3. – P. 247–255.

157. Isoform-Specific Role of GSK-3 in High Fat Diet Induced Obesity and Glucose Intolerance/M. Gupte, S. Tousif, J. J Lemon [et al.] // Cells. –2022.– Vol. 11, №3. – P.559.

158. JAK2/STAT3 pathway is involved in the early stage of adipogenesis through regulating C/EBPbeta transcription / K. Zhang, W. Guo, Y. Yang, J. Wu // Journal of Cellular Biochemistry. – 2011. – Vol. 112, № 2. – P. 488–497.

159. Johnson, D. E. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer / D. E. Johnson, R. A. O’Keefe, J. R. Grandis // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 15. – P. 234.

160. Kadouh, H. C. Current paradigms in the etiology of obesity / C. H. Kadouh, A. Acosta // Techniques in Gastrointestinal Endoscopy. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 2–11.

161. Kassouf, T. Impact of conventional and atypical MAPKs on the development of metabolic diseases. / T. Kassouf, G. Sumara// Biomolecules. –2020.– Vol. 10, 9.– P. e 1256.

162. Kim, W. Wnt/ β -catenin signalling: from plasma membrane to nucleus/ W. Kim, M. Kim, E.H. Jho // Biochemical Journal. – 2013. – Vol. 450. – P. 9–21.

163. Kolotkin, R. L. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life / R. L. Kolotkin // Clinical Obesity. – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 273–289.

164. Krebs, D. L. SOCS-6 Binds to Insulin Receptor Substrate 4, and Mice Lacking the SOCS-6 Gene Exhibit Mild Growth Retardation (nih.gov) / D. L. Krebs // Molecular Cell Biology. – 2002. – Vol. 22, № 13. – P. e 4567–4578.

165. Kulakova, A. S. The role of SOCS proteins in imbalance metabolic process / A. S. Kulakova, I. A. Snimshchikova, N. A. Cabina // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: materials of the International Scientific Conference, 10.04.2020. – Beijing (China), 2020. – P. 113–121.

166. Kurashima, Y. New era for mucosal mast cells: their roles in inflammation, allergic immune responses and adjuvant development / Y. Kurashima, H. Kiyono // Experimental and Molecular Medicine. – 2014. – Vol. 46. – P. 83.

167. Lackey, D. E. Regulation of metabolism by the innate immune system / D. E. Lackey, J. M. Olefsky // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2016. – № 12. – P. 15–20.
168. Lappas, M. GSK3 β is increased in adipose tissue and skeletal muscle from women with gestational diabetes where it regulates the inflammatory response / M. Lappas // *PLoSOne*. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e115854.
169. Lee, M.-W. Adipose tissue-derived signatures for obesity and Type 2 diabetes: adipokines, batokines and microRNAs / M.-W. Lee, M. Lee, K.-J. Oh // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – № 8. – P. 854.
170. Leptin mediates in vivo neutrophil migration: Involvement of tumor necrosis factor-alpha and CXCL1 / G. Souza-Almeida, H. D'Avila, P. E. Almeida [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № 9. – P. 1–10.
171. Li, X. Microfluidic systems for studying dynamic function of adipocytes and adipose tissue/X. Li, C. J. Easley// *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2018.– Vol.410, № 3. – P. 791–800.
172. Liu, R. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond / R. Liu, B. S. Nikolajczyk // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. e1587.
173. Liu, X. Overstimulation can create health problems due to increases in PI3K/Akt/GSK3 insensitivity and GSK3 activity/ X. Liu//*Springerplus*. – 2014.–№ 3.– P. 356.
174. Lovren, F. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights / F. Lovren, H. Teoh, S. Verma // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 31. – P. 177–183.
175. M2 macrophage accumulation in the aortic wall during angiotensin II infusion in mice is associated with fibrosis, elastin loss, and elevated blood pressure / J. P. Moore, A. Vinh, K. L. Tuck [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2015. – Vol. 309, № 5. – P. 906–917.
176. Machine learning approaches for the prediction of obesity using publicly available genetic profiles/ C. A. C. Montañez, P. Fergus, A. Hussain / *International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, Anchorage, AK, 2017.– P. 2743-2750.

177. Mackenzie, R. W. A. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes/ R. W.A Mackenzie, B. T. Elliott// Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. –2014.–№ 7.– P.55–64.

178. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines / P. J.Murray, J. E. Allen, S. K. Biswas [et al.] // Immunity. – 2014. – Vol. 41. – P. 14–20.

179. Marchetti, B. Wnt your brain be inflamed? Yes, it Wnt! / B. Marchetti, S. Pluchino // Trends in Molecular Medicine. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 144–156.

180. McGillicuddy, F. C. Interferon gamma attenuates insulin signaling, lipid storage, and differentiation in human adipocytes via activation of the JAK/STAT pathway / F. C. McGillicuddy // Journal of Biological Chemistry. – 2009. – Vol. 284. – P. e 31936–31944.

181. Mendelian Randomization Analysis of the Association of SOCS3 Methylation with Abdominal Obesity / Li Yuqian [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 18. – P. e 3824.

182. Mental health and quality of life in different obesity phenotypes: a systematic review / B. Abiri, F. Hosseinpanah, S. Banihashem [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 63.

183. Metabolically healthy obesity and risk of non-alcoholic fatty liver disease severity independent of visceral fat / T. P. Chen, W. Y. Lin, C. H. Chiang [et al.] // Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – Vol. 36, № 10. – P. e2903–2910.

184. Metabolically Healthy Obesity (MHO) vs. Metabolically Unhealthy Obesity (MUO) Phenotypes in PCOS: Association with Endocrine-Metabolic Profile, Adherence to the Mediterranean Diet, and Body Composition / L. Barrea, G. Muscogiuri, G. Pugliese [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. e 3925.

185. Metabolically unhealthy and overweight phenotypes are associated with increased levels of inflammatory cytokines: a population-based study/ F. G. Ferreira, L. K. Reitzc, A Valmorbidas [et al.] // Nutrition. – 2022.– Vol.96.– P.e 111590

186. Meta-Inflammation and Metabolic Reprogramming of Macrophages in Diabetes and Obesity: The Importance of Metabolites / S. Russo, M. Kwiatkowski, N. Govorukhina [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – № 12. – P. e746151.

187. Metabolic Syndrome Study Group. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study/ D. Elías-López, A. Vargas-Vázquez, R. Mehta [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P.85.

188. Molecular Mechanisms of Adipogenesis: The Anti-adipogenic Role of AMP-Activated Protein Kinase / B. Ahmad, C. J. Serpell, I. L. Fong, E. H. Wong // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2020. – № 7. – P. 76.

189. Natural Functions of PLIN2 Mediating Wnt/LiCl Signaling and Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3)/GSK3 Substrate-Related Effects Are Modulated by Lipid/ X. Liu, X. Lu, K. Song, M. R. Blackman// *Molecular and Cellular Biology*. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 421–437.

190. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Clinical Practice and an Individualized Approach / I. Grgurevic, K. Podrug, I. Mikolasevic [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-10.

191. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue / J. Villarroya, R. Cereijo, A. Gavaldà-Navarro [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2019. – Vol. 243. – P. e R19–R27.

192. O'Shea, J. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease / J. O'Shea, R. Plenge // *Immunity*. – 2012. – Vol. 36. – P. 542–550.

193. Obermeyer, Z. Predicting the future - big data, machine learning, and clinical medicine/ Z. Obermeyer, E. J. Emanuel/ *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, № 13. – P. 1216–9.

194. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies / F. Lopez-Jimenez, W. Almahmeed, H. Bays [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Vol. 29, № 17. – P. e 2218–2237.

195. Obesity and exercise training alter inflammatory pathway skeletal muscle small extracellular vesicle microRNAs/B. P. Sullivan, Y. Nie, Sheelagh Evans// *Experimental Physiology*.–2022. – Vol.107, № 5.– P. 462-475.
196. Obesity and inflammation / J. Karczewski, E. Śledzińska, A. Baturó [et al.] // *European Cytokine Network*. – 2018. – Vol. 29. – P. 83–94.
197. Obesity Drives STAT-1-Dependent NASH and STAT-3-Dependent HCC/M. Grohmann, F. Wiede, G. T. Dodd [et al.] // *Cell*. – 2018. – Vol. 175, № 5. – P. e 1289–1306.
198. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management / A. Preda, F. Carbone, A. Tirandi [et al.] // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. 901–919.
199. Overproduced interleukin 6 decreases blood lipid levels via upregulation of very-low-density lipoprotein receptor/ M. Hashizume, H. Yoshida, N. Koike// *The Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010.– Vol. 69, № 4. – P.741-6.
200. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease / M. Bastien, P. Poirier, I. Lemieux [et al.] // *Progress in cardiovascular diseases*. - 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 369–381.
201. Overweight/obesity and associated cardiovascular risk factors in sub-Saharan African children and adolescents: a scoping review / C. Simeon-Pierre, J. N. Tochie, A. T. Sibetcheu [et al.] // *International Journal of Pediatric Endocrinology*. – 2020.– № 6. – P. 76–77.
202. Patel, S. Tissue-specific analysis of glycogen synthase kinase-3 α (GSK-3 α) in glucose metabolism: effect of strain variation/ S. Patel, K. Macaulay, J. R. Woodgett// *PLoS One*. – 2011.– Vol.6, №1.– P. e15845.
203. Pathophysiology of obesity and its associated diseases / X. Jin, T. Qiu, L. Li [et al.] // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2023. – Vol. 13 № 6. – P. e 2403–2424.
204. Petra. A. STAT3 isoforms: Alternative fates in cancer? / A. Petra, V. Just, D. Stoiber// *Cytokine*. –2019.–Vol. 118.– P. 27–34.

205. Poggi, L. An Eye on the Wnt Inhibitory Factor Wif1 / L. Poggi, S. Casarosa, M. Carl // *Frontiers in Cell and Developmental Biology* *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2018. – № 6. – P. 167.

206. Pradhan, R. N. A systems perspective on brown adipogenesis and metabolic activation / R. N. Pradhan, M. Zachara, B. Deplancke // *Obesity Reviews*. – 2017. – Vol. 18. – P. 65–81.

207. Predicting risk of obesity in overweight adults using interpretable machine learning algorithms / W. Lin, S. Shi, H. Huang [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023.– Vol.14.– P. e 1292167.

208. Predicting risk of overweight or obesity in Chinese preschool-aged children using artificial intelligence techniques/ Q. Wang, M. Yang, B. Pang [et al.] // *Endocrine*. – 2022.– Vol.77, № 1.– P. 63–72.

209. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review/ J. A. A. G. Damen, L. Hooft, E. Schuit // *BMJ*. – 2016.– Vol.353.– i2416.

210. Prevalence of overweight, obesity, abdominal obesity and obesity-related risk factors in southern China / H. Lihua, X. Huang, C. You [et al.] // *PloS One*. – 2017. – Vol. 12, № 9. – e0183934.

211. Proteoglycans in Obesity-Associated Metabolic Dysfunction and Meta-Inflammation / A. R. Pessentheiner, G. M. Ducasa, P. L. S. M. Gordts [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – № 11. – P. 769.

212. Quantitative endogenous peptidomics analysis of the type-2 diabetic clinical serum samples / H. Niu, H. Zhang, J. Peng [et al.] // *Chinese Journal of Chromatography*. – 2019. – Vol. 37, № 8. – P. 853.

213. Raloxifene inhibits adipose tissue inflammation and adipogenesis through Wnt regulation in ovariectomized rats and 3 T3-L1 cells / H. H. Shen, C. Y. Yang, C. W. Kung [et al.] // *Journal of Biomedical Science*. – 2019. – Vol. 26. – P. 62–74.

214. Re-evaluation of IL-10 signaling reveals novel insights on the contribution of the intracellular domain of the IL-10R2 chain/R. H. P. Wilbers, D. R. van Raaij, L. B. Westerhof // *PLoS One*. – 2017.– Vol.12, № 10.– P. e0186317.

215. Reilly, S. M. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation (Review) / S. M. Reilly // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2017. – Vol. 13. – P. 633–643.
216. Richard, A. J. The role of JAK-STAT signaling in adipose tissue function / A. J. Richard, J. M. Stephens // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1842, № 3. – P. 431–439.
217. Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review/T.Wilson, S. Quan, K. Cheema [et al.]// *Nephrology Dialysis Transplantation*. –2016. – Vol. 31, № 2 – P. 231–40.
218. Risk prediction models for lung cancer: A systematic review/ E.P. Gray, M, D. Teare, J. Stevens, R. Archer // *Clinical Lung Cancer*. –2016. – Vol. 17, № 2. – P. 95–106.
219. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease / T. McLaughlin, S. E. Ackerman, L. Shen, E. Engleman // *Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 5–13.
220. Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease /P. Villar-Fincheira, F. Sanhueza-Olivares, I. Norambuena-Soto [et al.] // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2021.– Vol.8.– P.e 641734.
221. Role of SOCS and VHL Proteins in Neuronal Differentiation and Development / K. Hiroshi, S. Matsumoto, T. Yoshizumi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. e3880.
222. Role of the JAK2/STAT 3 signaling pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications / Y. Mengxue, M. Tian, X. Zhang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 57. – P. e96958–96969.
223. Ryan, W. G. Adipose tissue as an immunological organ / W. G. Ryan, V. D Dixit // *Obesity (Silver Spring)*. – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 512–518.
224. Saltiel, A. R. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease / A. R. Saltiel, J. M. Olefsky // *Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 1– 4.
225. Scikit-learn: Machine learning in Python/ P. Fabian, V. Gael, G. Alexandre// *Journal of Machine Learning*. –2011. – Vol. 12. – P. e2825– 2830.

226. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases / H. Z. Ke, W. G. Richards, X. Li, M. S. Ominsky // *Endocrine reviews*. – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 747–783.

227. Sclerostin and Its Association with Physical Activity, Age, Gender, Body Composition, and Bone Mineral Content in Healthy Adults / K. Amrein, S. Amrein, C. Drexler [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P.148 –154.

228. Sclerostin antibody treatment improves fracture outcomes in a type I diabetic mouse model / C. S. Yee, L. Xie, S. Hatsell [et al.] // *Bone*. – 2016. – Vol. 82. – P. 122–134.

229. Sclerostin enhances adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells / M. Ukita, T. Yamaguchi, N. Ohata, M. Tamura // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2016. – Vol. 117. – P. e1419–1428.

230. Sclerostin influences body composition by regulating catabolic and anabolic metabolism in adipocytes / S. P. Kim, J. L. Frey, Z. Li [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – Vol. 114, № 52. – P. e11238–11247.

231. Serum sclerostin is negatively associated with insulin sensitivity in obese but not lean women / A. Aznou, R. Meijer, D. van Raalte [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 131–138.

232. Serum Sclerostin, Body Composition, and Sarcopenia in Hemodialysis Patients with Diabetes / M. C. Medeiros N. Rocha, E. Bandeira [et al.] // *International Journal of Nephrology*. – 2020. – Vol. 20. – P. 6–16.

233. Sex-specific regulation of IL-10 production in human adipose tissue in obesity/ S. Narmadha, B. Tavira, K. Hofwimmer// *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. –Vol. 13, № 13.– P. e996954

234. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek //The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. –1993 p.

235. Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT 3) Suppresses STAT 1/Interferon Signaling Pathway and Inflammation in Senescent Preadipocytes /

A. Y. Madani, Y. Majeed, H. B. Abdesslem [et al.] // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 334.

236. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions /X. Wen, B. Zhang, B. Wu // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. –2022.– Vol.7, № 1. – P. 298.

237. Snimshchikova I. A. New Horizons in the Study of WNT and JAK/STAT Signaling Pathways in Cardiometabolic Diseases/ I. A. Snimshchikova, M. O. Plotnikova, A.S. Kulakova // *The Open Biomarkers Journal*. – 2024.– Vol.14.– P. e18753 183297843

238. SOCS, inflammation, and autoimmunity / A. Yoshimura, M. Suzuki, R. Sakaguchi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2012. – № 3. – P. 12–18.

239. SOCS Proteins as Regulators of Inflammatory Responses Induced by Bacterial Infections: A Review / S. A. Duncan, D. R. Baganizi, R. Sahu [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e2431.

240. SOCS6 is a selective suppressor of receptor tyrosine kinase signaling / N. N. Kabir, L. Rönstrand, J. Sun, J. U. Kazi // *Tumor Biology*. – 2014. – Vol. 35, № 11.– P. e10581-9

241. STAT 3 suppresses Wnt/ β -catenin signaling during the induction phase of primary Myf5⁺ brown adipogenesis / M. T. Cantwell, J. S. Farrar, J. C. Lownik [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 111. – P. 434–444.

242. STAT 6 Deficiency Attenuates Myeloid Fibroblast Activation and Macrophage Polarization in Experimental Folic Acid Nephropathy / B. Jiao, C. An, H. Du [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. e3057.

243. STAT 6 promotes bi-directional modulation of PKM2 in liver and adipose inflammatory cells in Rosiglitazone-treated mice / T. Sajic, A. Hainard, A. Scherl [et al.] // *Scientific Reports*. – 2013. – № 3. – P. e2350.

244. STAT 6 suppression prevents bleomycin-induced dermal fibrosis / J. Huang, H. Puente, N. E. Wareing [et al.] // *FASEB Journal*. – 2023. – Vol. 37, № 5. – P.e22904.

245. Sugimura, R. Noncanonical Wnt signaling in vertebrate development, stem cells, and diseases / R. Sugimura, L. Li // *Birth Defects Res C Embryo Today*. – 2010. – Vol. 90, № 4. – P. 243–256.

246. The «Big Bang» in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation / F. M. Wensveen, S. Valentić, M. Šestan [et al.] // *European Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 45, № 9. – P.e2446–2456.

247. The diabetes gene and Wnt pathway effector TCF7L2 regulates adipocyte development and function/ X. Chen, I. Ayala, C. Shannon//*Diabetes*. – 2018. – Vol. 67. – P. 554–568.

248. The JAK/STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms / C. Baldini, F. R. Moriconi, S. Galimberti [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 42. – P.e4389-4400.

249. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes / E. N. Gurzov, W. J. Stanley, E. G. Pappas [et al.] // *FEBS Journal*. –2016. –Vol. 283, № 16. –P.e 3002–3015.

250. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic / X. Hu, J. Li, M. Fu [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2021. – Vol. 6, №1. – P. 402.

251. The Molecular Basis of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways in Neurodegenerative Diseases / A. A. Anand, M. Khan, M. V, D. Kar [et al.] // *International Journal of Cell Biology*. – 2023. – Sep 21. – P. e9296092.

252. The prevalence of adult obesity in Africa: a meta-analysis / O. L. Tulp, O. F. Obidi, T. C. Oyesile, G. P. Einstein // *Gene Reports*. – 2018. – № 11. – P. 124–126.

253. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies / J. V. van Vliet-Ostaptchouk, M.L. Nuotio, S. N. Slagter [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2014. - Vol. 14, № 1. – P. 9.

254. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used / J. P. Rey-López, L. F. de Rezende, M. Pastor-Valero, B. H. Tess // *Obesity Reviews*. – 2014. – Vol. 15, № 10. – P. 781–790.

255. The role of obesity duration on the association between obesity and risk of physical disability / E. Wong, S. Tanamas, R. Wolfe [et al.] // *Obesity*. – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 443–447.

256. The role of Wnt pathway in obesity induced inflammation and diabetes: a review / B. Das, M. Das, A. Kalita, M. R. Baro // *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. –2021. –Vol. 20, № 2. –P. e1871–1882.

257. The way Wnt works: components and mechanism / K. Saito-Diaz, T. W. Chen, X. Wang [et al.] // *Growth Factors*. – 2013. – Vol. 31, № 1. – P. 1–31.

258. The Weight of Obesity in Immunity from Influenza to COVID-19 / F. Andrade, A. Gualberto, C. Rezende [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. –2021. – № 11. – P. e638852.

259. The Wnt/ β -catenin Signalling Pathway Inhibitor Sclerostin is a Biomarker for Early Atherosclerosis in Obesity / D. S. Popovic, M. Mitrovic, D. Tomic-Nagic [et al.] // *Current Neurovascular Research*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 200–206.

260. The Wnt- β -Catenin-IL-10 Signaling Axis in Intestinal APCs Protects Mice from Colitis-Associated Colon Cancer in Response to Gut Microbiota/ D. Swafford, A. Shanmugam, P. Ranganathan [et al.] // *Journal of Immunology*.– 2020.– Vol.205, № 8.– P.2265-2275.

261. Toll-like receptor-mediated production of IL-1Ra is negatively regulated by GSK3 via the MAPK ERK1/2/ K. Rehani, H. Wang, C. A. Garcia [et al.]// *The Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 547-53.

262. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: the present and future of jakinibs / M. Gadina, C. Johnson, D. Schwartz [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2018. – Vol. 104. – P. 499–514.

263. Tzanavari, T. TNF-alpha and obesity/ T Tzanavari, P Giannogonas, Katia P Karalis// *Current directions in autoimmunity*. – 2010.– Vol.11.– P.145-56.

264. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases/ A.W. Tutor, C.J. Lavie, S. Kachur [et al.] // *Cardiovasc. Dis*. – 2023. – Vol. 78. – P. 2– 10.

265. Valenta, T. The many faces and functions of β -catenin/ T. Valenta, G. Hausmann, K. Basler// *EMBO Journal*. – 2012. – Vol. 31, № 12. – P. e 2714–2736.

266. Van Amerongen, R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development/ R. van Amerongen, R. Nusse// *Development*. – 2009. – Vol. 136, №19. – P. e3205–3214.

267. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers / S. Evrard, P. Delanaye, S. Kamel [et al.] // *Clinica chimica acta*. – 2015. – Vol. 438. – P. 401–414.

268. Wakabayashi, C. Involvement of IL-6 and GSK3 β in impaired sensorimotor gating induced by high-fat diet/ C. Wakabayashi, H. Kunugi// *The Journal of Neuroscience Research*. – 2019.– Vol. 147.– P. 33-38.

269. Wang, L. GSK3 β inhibition attenuates LPS-induced IL-6 expression in porcine adipocytes / L. Wang, X. Li, Y. Wang // *Journal of Scientific Reports*. – 2018. –Vol. 8, № 1. – P. e15967.

270. Wattacheril, J. Lean NAFLD: an underrecognized outlier / J. Wattacheril, J. Arun, A. J. Sanyal // *Current Hepatology Reports*. – 2016. - Vol. 15. – P. 134–139.

271. WIF-1 gene inhibition and Wnt signal transduction pathway activation in NSCLC tumorigenesis - PubMed (nih.gov) / T. Qiong, H. Zhao, B. Yang [et al.] // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. e1183–1188.

272. Wingless-related integration site (WNT) signaling is activated during the inflammatory response upon cardiac surgery: A translational study/B.D. Krüger, G.E. Hofer, A. Rudiger / [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. e 997350.

273. WNT induces LRP6 signalosomes and promotes dishevelled-dependent LRP6 phosphorylation/ J. Bilic, Y.L. Huang, G. Davidson [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316. – P. e1619–1622.

274. WNT-inhibitory factor 1-mediated glycolysis protects photoreceptor cells in diabetic retinopathy/B. Chen, J. Zou, L. Xie [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P.e 245.

275. WNT inhibitory factor (WIF)-1 inhibits osteoblastic differentiation in mouse embryonic mesenchymal cells/S. Wook Cho, J.-Y. Yang, H. Jin Sun [et al.]// *Bone*. – 2009.– Vol.44.– P.1069-1077.

276. WNT signaling genes in adipose tissue and skeletal muscle of humans with different degrees of insulin sensitivity/ M. Karczewska-Kupczewska, M. Stefanowicz, N. Matulewicz [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. –2016. – Vol. 101, № 8. – P. 3079–87.

277. WNT signaling in bone, kidney, intestine, and adipose tissue and inter-organ interaction in aging / D. Chen, R. Xie, B. Shu [et al.] // Annals of The New York Academy of Sciences. – 2019. – Vol. 1442, № 1. – P. 48–60.

278. WNT signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities / X. Xu, M. Zhang, F. Xu, S. Jiang // Molecular Cancer. –2020. – Vol. 19, № 165. – P. 1–35.

279. WNT Signaling in Cardiac and Vascular Disease / S. Foulquier, E. P. Daskalopoulos, G. Lluri [et al.] // Pharmacological Reviews. –2018. – Vol. 70, № 1. – P. 68–141.

280. WNT Signaling in Disease / L. F. Ng, P. Kaur, N. Bunnag [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 826–857.

281. WNT signaling mediates TLR pathway and promote unrestrained adipogenesis and metaflammation: Therapeutic targets for obesity and type 2 diabetes / K. Aamir, H. U. Khan, G. Sethi [et al.] // Pharmacological Research. – 2020. – Vol. 152. – P. e 104602.

282. WNT/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities/ J. Liu, Q. Xiao, J. Xiao [et al.] / Signal Transduction and Targeted Therapy. –2022. – Vol. 7, № 1. – P. 3.

283. WNT/ β -catenin signaling regulates adipose tissue lipogenesis and adipocyte-specific loss is rigorously defended by neighboring stromal-vascular cells / D. P. Bagchi, A. Nishii, Z. Li [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2020. – № 42. – P. e101078.

284. Wunderlich, C. M. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity / C. M. Wunderlich, N. Hovelmeyer, F. T. Wunderlich // JAKSTAT. – 2013. – № 2. – P. e23878.

285. Yilmaz, E. Endoplasmic Reticulum Stress and Obesity/ E. Yilmaz// *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017.– Vol. 960.– 261-276.
286. Yu, H. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3 / H. Yu, D. Pardoll, R. Jove // *Nature reviews Cancer*. – 2009. – Vol. 9, № 11. – P. 798–809.
287. Začiragić, A. The role of meta-inflammation in the adipose tissue dysfunction and obesity/ A. Začiragić//*Meta Inflammation and Obesity*. – 2020. – Vol. 18.–P. 63– 80.
288. Zamani, N. Emerging roles for the transforming growth factor- β superfamily in regulating adiposity and energy expenditure/ N. Zamani, C. W. Brown// *Endocrine Reviews*. –2011. – Vol. 32, № 3. – P. 387–403.
289. Zhang, Z. H. Reduction of SOST gene promotes bone formation through the Wnt/ β -catenin signaling pathway and compensates particle-induced osteolysis / Z. H. Zhang // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2020. –Vol. 24, № 7. – P. e 4233–4244.
290. Zikia, M. D.A. The interplay of canonical and noncanonical Wnt signaling in metabolic syndrome/M. D.A. Zikia, A. Mani//*Nutrition Research*. –2018.–Vol. 70, P. 18–25.
291. β -Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer / B. Wang, X. Li, L. Liu, M. Wang // *Biological Research*. – 2020. – Vol. 53, № 33. – P. 1–11.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Модифицированный опросник для оценки качества жизни лиц с различными
фенотипами ожирения

Вопрос	Ответ респондента	Баллы
Ваш возраст		
18-35		3
36-50		2
51-65		1
Ваш пол		
Мужской		1
Женский		2
Ваш рост		-
Ваш вес		-
Ваше образование		
Высшее		5
Среднее профессиональное		4
Среднее общее		3
Основное общее		2
Начальное общее		1
Ваше социальное положение		
Научный работник, руководитель		5
Служащий, предприниматель		4
Рабочий		3
Пенсионер		2
Безработный (студент)		1
Ваше семейное положение		
Женат, замужем		2
Одинокий		1
Как Вы оцениваете состояние своего здоровья отличное хорошее удовлетворительное плохое		-
Когда Вы в последний раз были в лечебном учреждении по поводу состояния своего здоровья: менее 2 недель назад в течение месяца в течение года больше года назад		-
Есть ли у Вас хронические, длительно продолжающиеся болезни?		
Нет		2
Да		1
Часто ли Вы употребляете пищу?		
Жирную		

Нет		5
Да		1
Сладкую		
Нет		5
Да		1
Фастфуд		
Нет		5
Да		1
Мучные изделия		
Нет		5
Да		1
Какой Ваш режим питания?		
3-5-разовое домашнее питание		5
3-5-разовое питание – домашнее и в предприятиях общественного питания		4
дома готовлю редко, питаюсь в предприятиях общественного питания		3
регулярного режима питания нет		2
регулярного режима питания нет, питаюсь в предприятиях быстрого питания		1
Ваша физическая активность		
Тяжёлые физические нагрузки		5
Хорошие физические нагрузки (часто нахожусь в активном движении на работе и дома, хожу пешком)		4
Умеренные физические нагрузки (иногда нахожусь в активном движении на работе и дома, хожу пешком)		3
Легкие физические нагрузки		2
Малоподвижный, сидячий образ жизни		1
Ваша стрессоустойчивость		
Высокая		3
Средняя		2
Низкая		1
Курите ли Вы, если да, то какое количество сигарет в день?		
Не курю		5
3-5 сигарет		4
5-10 сигарет		3
10-20 сигарет		2
20 сигарет и более		1
Употребляете ли Вы алкоголь?		
Нет		5
Не чаще, чем один раз в месяц		4
2-3 раза в месяц		3
Каждую неделю		2
Несколько раз в неделю		1
Есть ли у Вас близкие родственники с ожирением?		
Нет		5
Да		1
Какой Ваш сон?		
Сплю крепко		5
Прерывистый, но быстро засыпаю		4

Трудно засыпаю		3
Просыпаюсь, и не могу долго заснуть		2
Сплю плохо, часто пользуюсь снотворными средствами		1
Если, по вашему мнению, вы имеете избыточный вес, то как давно: с детства в течение нескольких лет в течение нескольких месяцев затрудняюсь ответить		-
Желали бы Вы получать информацию по поводу правильного питания: да нет не знаю		-
Если ваш вес будет идеальным, это поможет вам (выберите один или несколько ответов): лучше выглядеть стать более активным и физически выносливым меньше болеть простудными заболеваниями избавиться от хронических проблем со здоровьем зарабатывать больше изменить личную жизнь в лучшую сторону больше экономить больше путешествовать		

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Распределение вопросов анкеты - опросника по шкалам и субшкалам анкеты SF -36

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

Отличное.....1
 Очень хорошее2
 Хорошее.....3
 Посредственное4
 Плохое.....5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад..... 1
 Несколько лучше, чем год назад..... 2
 Примерно так же, как год назад 3
 Несколько хуже, чем год назад 4
 Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограни- чивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие. Дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а).....	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную.....	6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала 1
 Немного..... 2
 Умеренно 3
 Сильно..... 4
 Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

(обведите одну цифру)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

- Все время 1
 Большую часть времени..... 2
 Иногда..... 3
 Редко..... 4
 Ни разу..... 5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Опре- деленно верно	В основ- ном верно	Не знаю	В основ- ном не- верно	Опреде- ленно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5