



Тимофеев Ю. С.,
Джиоева О. Н.,
Драпкина О. М.

Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клиническо- лабораторные аспекты

Монография

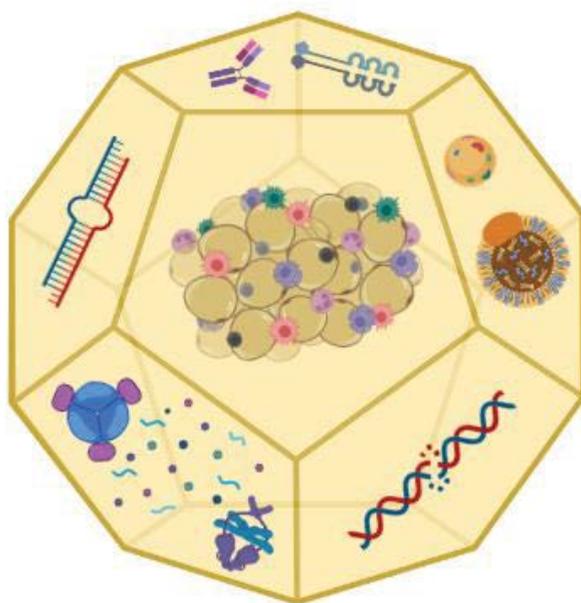


Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Тимофеев Ю. С., Джиеова О. Н., Драпкина О. М.

Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клиничко-лабораторные аспекты

Монография



Москва 2024 год

ББК: 54.152.11/ 53.45/ 53.4

УДК: 616-008.9 / 616-074

Т1

Авторы:

Тимофеев Ю. С., Джюева О. Н., Драпкина О. М.

Рецензент

Киселев А.Р. — д.м.н., руководитель отдела координации фундаментальной научной деятельности ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия

Иллюстрации

Тимофеев Ю. С. Использован пакет программ Microsoft Office, сервис Biorender, базы трехмерных моделей RSCB Protein Data Bank, Protein Data Bank in Europe, SinoBiological database.

Тимофеев Ю. С., Джюева О. Н., Драпкина О. М. Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинико-лабораторные аспекты. Монография. — М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, М.: РОПНИЗ, ООО "Силиция-Полиграф", 2024, — 108 с. ISBN: 978-5-6050540-9-2. doi:10.15829/ROPNIZ-t1-2024. EDN JZFEJM

В последние годы лабораторные технологии позволяет определять практически любые соединения в циркулирующем кровотоке, что открывает широкие перспективы для персонализированного подхода к обследованию больных, в том числе страдающих ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями. Перед лабораторной диагностикой стоит задача оценки метаболического типа ожирения, выявления его осложнений и прогнозирование их развития, стратификации риска и контроля эффективности лечения. Для клиницистов особенно важно понять, насколько велика вероятность развития осложнений у конкретного пациента с ожирением, при этом лабораторные анализы могут дополнять клинические и инструментальные методы. В монографии приведены общие теоретические данные и результаты последних исследований, посвященных вопросу поиска биологических маркеров ожирения. Основное внимание уделяется биохимическим и иммунохимическим маркерам, определяемым высокодоступными иммуноферментными методами. Практически по всем разделам приведено большое количество иллюстраций, схем, трехмерных моделей молекул и таблиц, что должно повысить наглядность материала.

Книга предназначена для терапевтов, семейных врачей, кардиологов, специалистов общественного здравоохранения, врачей клинической лабораторной диагностики, а также ординаторов и аспирантов по данным специальностям.

ISBN: 978-5-6050540-9-2



ISBN 978-5-6050540-9-2



9 785605 054092 >

© Коллектив авторов, 2024
© ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава
России, 2024
© РОПНИЗ, 2024



Тимофеев Юрий Сергеевич

кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России



Джиоева Ольга Николаевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России



Драпкина Оксана Михайловна

доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, член президиума ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования, член Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по Социальной политике Федерального Собрания Российской Федерации, заместитель председателя Научно-практического совета Минздрава России, член Общественной палаты Российской Федерации

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1. Основные механизмы патогенеза ожирения	12
1.1. Физиология жировой ткани в норме и патологии	12
1.2. Клеточные механизмы ожирения	14
1.3. Нарушения экстрацеллюлярного матрикса при ожирения	15
1.4. Паракринная и эндокринная активность жировой ткани	16
1.5. Гормональный и нейрогуморальный дисбаланс при ожирении	18
1.6. Ассоциированная с ожирением дисфункция эндотелия	18
1.7. Митохондриальная дисфункция	19
1.8. Биохимические различия разных типов жировой ткани	20
1.9. Метаболические варианты ожирения	20
Глава 2. Биологические и биохимические аспекты осложнений ожирения	23
2.1. Биология сердечно-сосудистых и нефрологических осложнений ожирения	24
2.2. Ассоциированное с ожирением поражение печени	25
2.3. Неврологические последствия ожирения	27
2.4. Патогенез поражения кишечника при ожирении	28
2.5. Биология нарушений дыхания при ожирении	28
2.6. Ожирение и инсулинорезистентность	30
2.7. Ожирение и онкология	31
2.8. Явление парадокса ожирения	31
Глава 3. Рутинная лабораторная диагностика при ожирении	32
3.1. Первичное лабораторное исследование при ожирении	32
3.2. Лабораторный мониторинг ожирения	33
Глава 4. Адипокины	35
4.1. Общая характеристика адипокинов	35
4.2. Лептин	37
4.3. Адипонектин	41
4.4. Апельин	46
4.5. Липокалин-2	48
4.6. Висфатин	49
4.7. Оментин-1	51
4.8. Резистин	52
4.9. Хемерин	54
4.10. Програнулин	55
4.11. Ретинол-связывающий белок-4	56
4.12. WISP1	56
4.13. БСЖК4 (FABP4)	57
4.14. Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (С)	58
4.15. MCP-1	60

Глава 5. Биомаркеры воспаления	62
5.1. Интерлейкины	62
5.2. Интерферон гамма	64
5.3. Фактор некроза опухолей альфа	65
5.4. Трансформирующий фактор роста бета	66
Глава 6. Белки теплового шока	67
6.1. Общая характеристика белков теплового шока	67
6.2. Малые БТШ	69
6.3. БТШ-40	71
6.4. БТШ-60	72
6.5. БТШ-70	74
Глава 7. Другие биохимические факторы	77
Глава 8. Генетические маркеры	81
8.1. Общая характеристика генетических маркеров	81
8.2. SNP – геномные полиморфизмы	81
8.3. Микро-РНК	84
Глава 9. Альтернативные лабораторные подходы	86
Заключение	88
Список литературы	89

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД** – артериальное давление
БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты (FABP)
БТШ – белок теплового шока (HSP – heat shock proteins)
ЖК – жирные кислоты
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин (например ИЛ-6, ИЛ-10 и т.д.)
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИФР – инсулиноподобный фактор роста
ИФРСБ – белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста
ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ЛНП – липопротеиды низкой плотности
ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности
ММП – матриксная металлопротеиназа (ММР)
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК – рибонуклеиновая кислота
САС – симпатoadреналовая система.
СД – сахарный диабет
СЛИ – свободный лептиновый индекс
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТИМП – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMP)
ТТГ – тиреотропный гормон
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХС – холестерин
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ША – шаперонная активность
AdipoR – рецептор адипонектина
VNP – мозговой натрийуретический пептид
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
ЕСМ – экстрацеллюлярный матрикс
ФАК – киназы фокальных контактов (focal adhesion kinases)
GDF-15 – фактор дифференциации роста-15
GWAS – полногеномные исследования (genome wide association study)
HIF1 α – фактор индуцируемый гипоксией 1-альфа
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).
IR – рецептор инсулина
IRS-1 – субстрат рецептора инсулина-1

LepR – рецептора лептина
MHO (Metabolically Healthy Obese) – метаболически здоровое ожирение
miR (miRNA) – микроРНК
MONW (Metabolically Obese Normal Weight) – метаболическое ожирение с нормальным весом
MUO (Metabolically Unhealthy Obese) – метаболически нездоровое ожирение
NF- κ B – нуклеарный фактора каппа В
NO – оксид азота
NWO (Normal Weight Obese) – ожирение с нормальным весом
PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа
PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназы
PPAR γ – рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом гамма
RBP – ретинол-связывающий белок
SNP – одиночные нуклеотидные полиморфизмы
TGF- β – трансформирующий фактор роста бета
Th – лимфоцит Т-хелпер
WISP1 – Wnt-индуцируемый белок сигнального пути 1 типа

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — хроническое мультифакторное заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани и сопровождающееся повышенным риском сердечно-сосудистых событий, осложнений и сопутствующих заболеваний.

Человечество сталкивалось с проблемой ожирения с древнейших времен, при этом наиболее ранние свидетельства изображений лиц с избыточной массой тела датируется 20–30 тысячами лет до нашей эры. В качестве медицинской проблемы ожирение было впервые охарактеризовано Гиппократом, который рассматривал его как общую избыточность "жидкостей" в организме в рамках гуморальной теории здоровья. При этом Гиппократ связал ожирение с развитием осложнений, таких как бесплодие, и ранней смертностью [Suminska M., 2022].

В настоящее время почти 2 млрд людей во всем мире имеют ожирение или избыточный вес, при этом распространенность ожирения продолжает расти как во взрослой популяции, так и у детей [Драпкина О.М., 2021, Шишкин А.Н., 2022]. Люди с ожирением более склонны к тяжелому течению COVID-19, при этом необходимость механической вентиляции увеличивается у лиц с морбидным ожирением [Banerjee M., 2020, Maurya R., 2021].

Ожирение в настоящее время целесообразно рассматривать как междисциплинарную проблему, изучаемую кардиологами, эндокринологами, гастроэнтерологами, а также специалистами функциональной, лучевой и клинической лабораторной диагностики [Рогозная Е.В., 2016]. Лабораторная диагностика относится к одним из наименее инвазивных методов исследований, а изучение показателей в циркулирующей крови позволяет оценить происходящие в организме биохимические сдвиги.

В основе биохимической лабораторной диагностики лежит понятие биологического маркера. Согласно наиболее часто используемому определению биомаркер — характеристика, которая может быть объективно измерена и использована как показатель нормально протекающих биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [Biomarkers Definitions Working Group, 2001].

Если говорить более простым языком, то в контексте клинической лабораторной диагностики под биомаркерами чаще всего понимаются различные соединения — белки, пептиды, гормоны, гены и их участки, нуклеиновые кислоты и другие высоко- и низкомолекулярные соединения, которые ассоциированы с тем или иным физиологическим или патологическим процессом, заболеванием, эффектом лечения, развитием осложнений и другими состояниями организма. Важно отметить, что практически все биомаркеры присутствуют в человеческом организме и в нормальных условиях, однако при патологических процессах наблюдается изменение их концентраций в ту или иную сторону.

Не всякое соединение можно назвать биомаркером, его свойства еще требуется доказать, поэтому чаще всего, говоря "биомаркер", мы понимаем его

как вещество "кандидат" в биомаркеры, которому еще предстоит валидация [Метельская В.А., 2020].

Биомаркеры часто подразделяют на циркулирующие и тканевые. Циркулирующие биомаркеры присутствуют в крови и могут быть легко и неинвазивно измерены в плазме и сыворотке крови, моче и других физиологических жидкостях. Исследование тканевых маркеров требует взятия биоптатов и/или получение интраоперационного материала, поэтому их анализ уже является инвазивным. В последние годы развитие методов исследования веществ, содержащихся в эндосомах и циркулирующих клетках, размывают эту границу, позволяя подходить к оценке тканевых биомаркеров в кровотоке.

При ожирении перед лабораторной диагностикой ставится нетривиальная задача. Так, сам диагноз ожирения в большинстве случаев может быть поставлен и без лабораторных исследований, что в принципе очевидно, однако биохимический анализ может быть полезен для выявления, мониторинга, прогнозирования различных осложнений, которые ассоциированы с ожирением, а также его вариантами.

Задачу усложняет и то обстоятельство, что при избыточной массе тела зачастую наблюдается повышение уровней большого числа потенциальных биомаркеров, поэтому требуется поиск таких показателей, которые позволят дифференцировать случаи ожирения с искомым осложнением и без него.

Учитывая то, что большинство биомаркеров являются количественно оцениваемыми показателями, особую важность имеет степень отклонения от нормы: например, во сколько раз показатель превысит пороговый уровень. На рисунке 1 мы постарались отобразить некие "сценарии", которые могут наблюдаться при исследовании условного биомаркера.

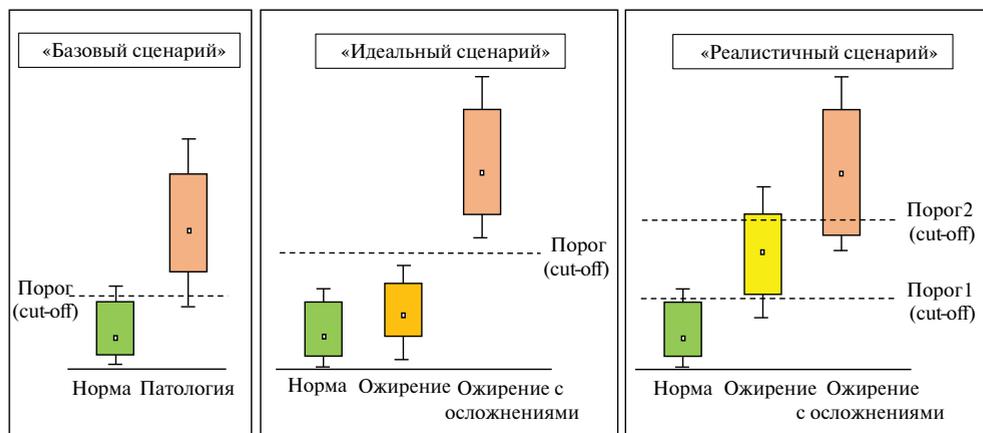


Рис. 1. Возможные сценарии повышения биомаркеров при ожирении

В **"базовом сценарии"** есть отличия нормы от патологии, что имеет место при исследовании специфичных онкомаркеров или маркеров инфекционных заболеваний. В случае ожирения, как уже описывалось выше, нашей задачей является не разделение нормы и патологии, а в некотором роде дифференциация

патологии внутри патологии. Так в **"идеальном сценарии"** биохимический маркер в норме и при неосложненном ожирении будет ниже порогового уровня, а при наличии осложнений будет повышаться с высокой частотой. Такая ситуация достаточно далека от реальной клинической практики, при которой ситуация чаще будет соответствовать **"реалистичному сценарию"** на нашей принципиальной схеме: биомаркер в большинстве случаев "нормы" находится в пределах порогового уровня, в случае ожирения он уже выше нормы, превышая первый пороговый уровень (**cut-off 1**), а при наличии осложнений наблюдается уже более серьезное повышение в том числе относительно второго порогового уровня (**cut-off 2**). Именно этот второй пороговый уровень станет критерием демаркации для осложненного и неосложненного ожирения.

В целом, значение биомаркера может быть не только диагностическим. В случае выявления ассоциаций гиперсекреции маркеров с тем или иным заболеванием возможны следующие варианты (Рис. 2).

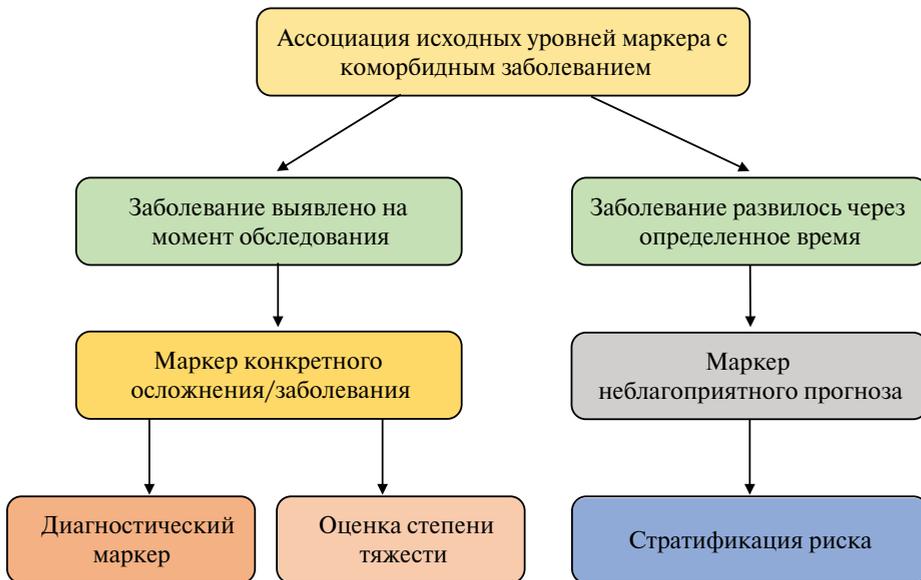


Рис. 2. Анализ значения ассоциированного маркера

Так маркер может быть использоваться для диагностики или оценки степени тяжести выявленного осложнения ожирения или же применяться в качестве маркера, ассоциированного с прогнозом в целях стратификации риска. Кроме того, важной задачей является биохимический мониторинг и оценка эффективности лечения, что также применимо к ожирению и его осложнениям.

В настоящее время изучение биомаркеров ожирения остается важной, актуальной и во многих аспектах нерешенной задачей клинической лабораторной диагностики и профилактической медицины в целом. В данной работе мы постараемся осветить этот вопрос, кратко рассмотрев последние подходы в биологии и биохимии ожирения, его метаболические варианты, патогенетические механизмы, связанные с различными осложнениями, а также рутинные методы

диагностики, использующиеся в клинической практике. Далее нами будут подробно охарактеризованы различные группы биомаркеров, являющихся в большей степени "кандидатными" перспективными биомаркерами, для которых, однако, имеется определенная доказательная база по возможности их применения при ожирении и ассоциированных с ним состояниях.

Основное внимание будет уделено циркулирующим биомаркерам, анализ которых возможно проводить с использованием доступных иммуноферментных технологий, адипокинам, цитокинам, факторам роста, белкам теплового шока и т.д. Генетические исследования будут описаны более кратко, так как генетика ожирения является сложнейшим и интереснейшим вопросом, требующим отдельного рассмотрения.

ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ОЖИРЕНИЯ

1.1. Физиология жировой ткани в норме и патологии

В нормальных условиях жировая ткань выполняет большое количество различных физиологических функций (Рис. 3). Помимо запасающей "трофической" функции, жировая ткань выполняет сигнальную, иммунную, биомеханическую функции и т.д. [Zwick R.K., 2018].

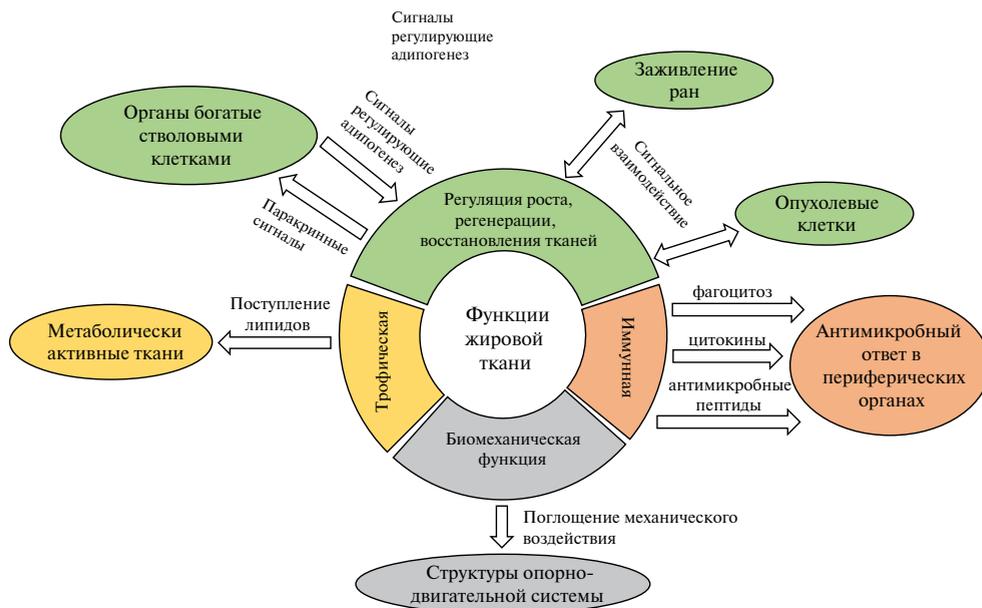


Рис. 3. Функции жировой ткани

В основе ожирения лежит обширный комплекс факторов и большое количество различных физиологических механизмов, представленных на схеме ниже (Рис. 4). Часть из этих факторов действует напрямую, например, аномалии рецепторов или эпигенетические факторы, а ряд других факторов, такие как оксидативный стресс, воспаление, нарушение циркадных ритмов, отклонения в поступлении пищи, пищевая зависимость, изменение размера адипоцитов уже действуют опосредовано [Heindel J.J., 2022]. Жировая ткань специализируется на накоплении избыточных липидов путем концентрации больших количеств жирных кислот в виде триацилглицерина в липидных каплях. Повышение емкости липидных капель, приводит к увеличению циркулирующих жирных кислот и эктопическому отложению липидов в липидных каплях в печени, скелетных мышцах и сердце. Количество жира, которое может надлежащим образом храниться в липидных каплях, зависит от связанных с ними белков [Olmann J.A., 2019].

На рисунке 5 изображены основные механизмы, посредством которых реализуются метаболические и патофизиологические эффекты, приводящие к сопутствующим заболеваниям при ожирении [Gutierrez-Cuevas J., 2021].

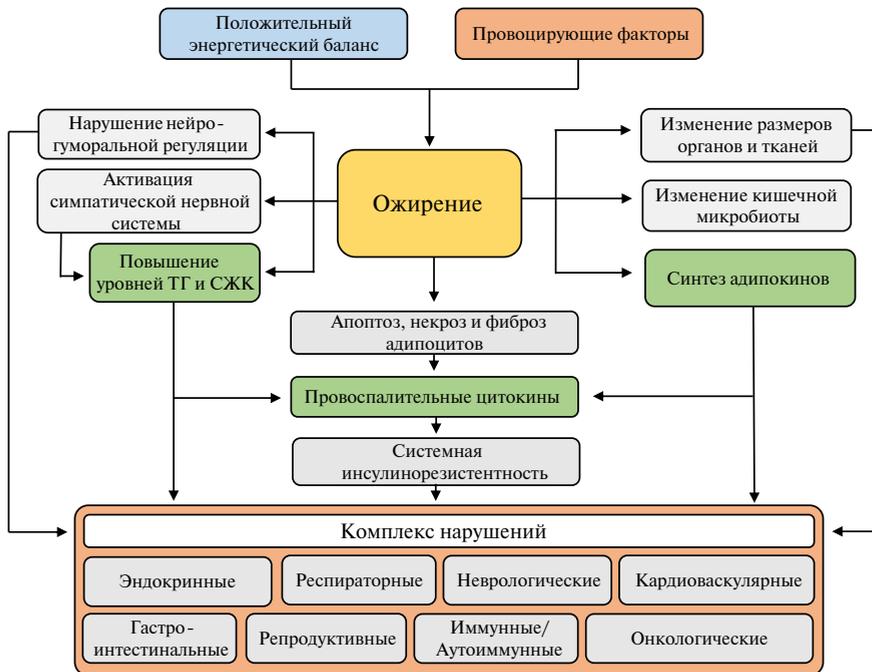


Рис. 5. Принципиальная схема развития системных нарушений при ожирении

Ниже будут рассмотрены некоторые ключевые механизмы в патогенезе ожирения.

1.2. Клеточные механизмы ожирения

Нормальная жировая ткань содержит различные иммунные клетки, главным образом М2-макрофаги, эозинофилы и Т-регуляторные лимфоциты. Клеточные механизмы ожирения продемонстрированы на рисунке 6, где показано различие клеточного состава в нормальной жировой ткани и жировой ткани при ожирении. При ожирении происходит избыточное накопление в жировой ткани провоспалительных клеток, таких как макрофаги, тучные клетки и Т-лимфоциты различных классов [Rosen E.D., 2014].

Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов приводит к ожирению, происходящему в результате ненормального распространения жировой ткани, помимо нарушений в непосредственно жировой ткани и эктопического накопления липидов. Такое "нездоровое" распространение жировой ткани может приводить к развитию воспаления и метаболических патологий, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа и инсулинорезистентность [Aragon-Vela J., 2022].

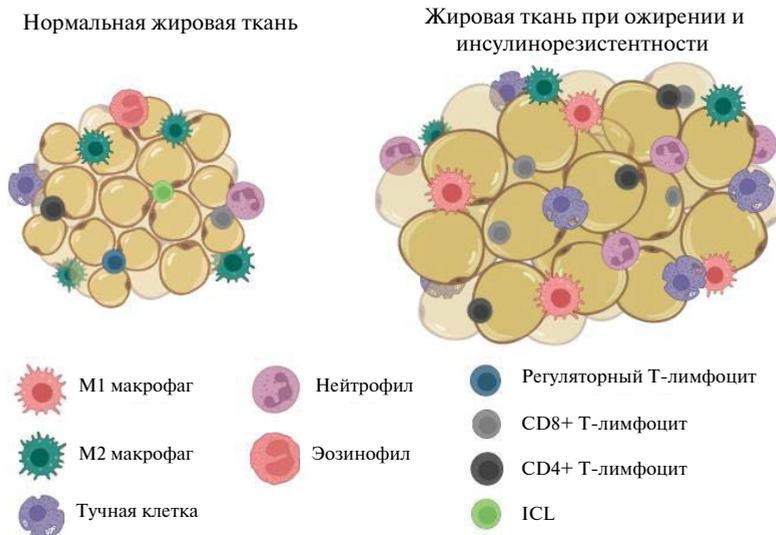


Рис. 6. Различия клеточного состава жировой ткани: (а) в норме, (б) при ожирении

В последние годы было показано, что в жировой ткани макрофаги претерпевают внутренние метаболические изменения, которые влияют на их иммунную функцию. Также было показано наличие нейронально-макрофагальных взаимодействий как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях. Вовлечение адипоцитов в нейронно-макрофагально-адипоцитарную связь воздействует на энергетические и метаболические процессы в организме в целом и в нервной системе в частности.

В качестве медиаторов в такой сети рассматриваются нейропептиды, такие как нейропептид Y, а также снижающие аппетит нейропептид NPFY [Bouga-Halfon S., 2019]. Более подробно биохимические механизмы, влияющие на нервную систему при ожирении, будут рассмотрены ниже.

1.3. Нарушения экстрацеллюлярного матрикса при ожирении

Жировая ткань не является простым скоплением адипоцитов: каждый адипоцит соединен с экстрацеллюлярным (внеклеточным) матриксом – ЕСМ (extracellular matrix), в состав которого входят коллаген, ламинин, фибронектин, нидогены и протеогликаны. Существует множество разновидностей данных компонентов, а их структура крайне сложна. Помимо структурной функции, внеклеточный матрикс участвует в регуляции биологической активности адипоцитов. Внеклеточный матрикс представляет собой сложную структуру, состоящую из различных белков, протеогликанов и полисахаридов, которые обеспечивают основу для клеток, модулирующих биологические процессы, такие, как клеточная адгезия, миграция, восстановление, выживание и развитие. Действие ЕСМ в клеточной адгезии и передаче сигналов в клетки опосредуется интегринами, которые передают сигналы через плазматическую мембрану.

При ожирении наблюдается массивное распространение жировой ткани, при этом ремоделирование и реорганизация ЕСМ позволяют освободить достаточно места для гипертрофированных адипоцитов, а также для формирования новых адипоцитов в процессе адипогенеза из клеток предшественников. В жировой ткани ЕСМ состоит преимущественно из коллагенов (I, II, III, IV типов), фибронектина и небольшого количества ламинина. Помимо этого, ряд компонентов, таких как остеопонтин, тромбоспондин, матриксные металлопротеазы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП), играют важную роль в ремоделировании и функционировании жировой ткани [Ruiz-Ojeda F.J., 2019].

Двусторонняя передача сигнала между клетками и белками экстрацеллюлярного матрикса реализуется с помощью белков семейства интегринов. Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, состоящие из альфа- и бета-субъединиц. В настоящее время описано около 24 типов различных интегринов, каждый из которых имеет свои характеристики и сигнальные свойства. Общая структура интегрин-представлена большим эктодоменом, который осуществляет взаимодействие с лигандами, и трансмембранным доменом, имеющим цитоплазматический "хвостовой участок", который не напрямую связывается с цитоскелетом. Активация интегринов зависит от внутриклеточных адапторных белков, таких как киндлины, которые, в свою очередь, зависят от тирозинкиназ, таких как FAK – focal adhesion kinases – киназы фокальной адгезии и интегрин-связанных киназ. FAK регулируются, в свою очередь, рецепторами эпидермального фактора роста (EGFR), фактора роста фибробластов (FGFR) и рецепторов инсулина (IR). Предполагается, что активность FAK жировой ткани способна осуществлять контроль над чувствительностью к инсулину посредством регуляции выживаемости адипоцитов, тогда как интегрин-связанные киназы взаимодействуют с цитоплазматическими доменами интегринов.

Примерно 50% неклеточной массы жировой ткани представлено коллагеном – основным компонентом внеклеточного матрикса. В первую очередь за синтез коллагена ответственны адипоциты, однако эндотелиальные клетки, преадипоциты и стволовые клетки также производят коллаген в жировой ткани. Коллаген участвует в адгезии, миграции, дифференцировке, морфогенезе, заживлении ран, являясь ключевым структурным компонентом жировой ткани [Aragón-Vela J., 2022].

ММП – семейство белков, участвующее в деградации белков экстрацеллюлярного матрикса с использованием кальций-зависимых и цинксо-держущих эндопептидаз. В процессе заживления ран и ангиогенеза ММП играют ключевую роль в регуляции ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. ММП также участвуют в процессе распространения жировой ткани [Aragón-Vela J., 2022].

1.4. Паракринная и эндокринная активность жировой ткани

Зрелые адипоциты обладают паракринной эндокринной активностью посредством сигнальной связи с другими тканями, включая симпатическую и центральную нервную системы, тем самым оказывая влияние на аппетит, энергетический баланс, иммунитет, чувствительность к инсулину,

ангиогенез, артериальное давление (АД), метаболизм липидов и гомеостаз в целом. Метаболическая активность висцеральной жировой ткани проявляется в развитии таких патологических процессов, как атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, а также в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Bays H., 2014, Дзугкоев С.Г., 2020].

Адиipoциты участвуют в формировании и регуляции воспалительной реакции посредством синтеза провоспалительных и противовоспалительных факторов. Так, адипоциты продуцируют MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1 – белок хемоаттрактант моноцитов-1, который индуцирует инфильтрацию макрофагов и активацию жировой ткани. Макрофаги, в свою очередь, являются источником провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [Ibrahim M.M., 2010]. Гуморальные факторы, секретирующиеся макрофагами и адипоцитами эпикардиальной жировой ткани, такие как миелопероксидаза, интерлейкины, фактор некроза опухоли, трансформирующий фактор роста, галектин-3, способны также оказывать аритмогенное действие [Подзолков В.И., 2019].

На рисунке 7 представлены основные факторы, которые секретируются жировой тканью в зависимости от ее типа.

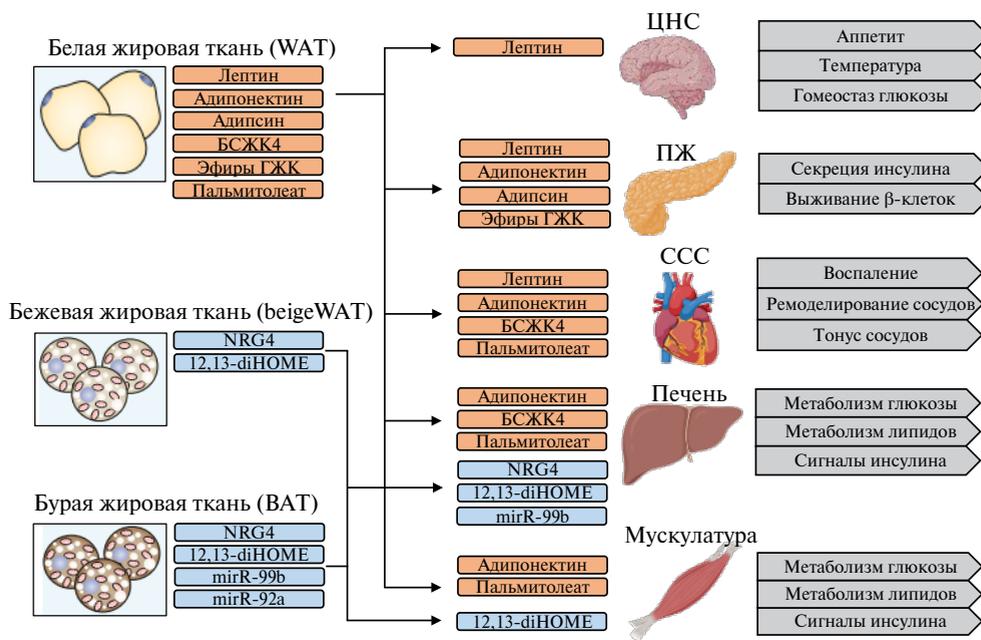


Рис. 7. Эндокринные эффекты факторов, секретирующихся адипоцитами различных типов жировой ткани

12,13-diHOME – 12,13-дигидрокси-9Z-октадеценивая кислота, NRG4 – нейрегулин-4, ГЖК – глицидиловые жирные кислоты

Соединениям, вырабатываемым адипоцитами, таким как адипокины, посвящены отдельные главы, где они подробно охарактеризованы (см. главы 4-5).

1.5. Гормональный и нейрогуморальный дисбаланс при ожирении

Одним из важных компонентов патогенеза ожирения является дисбаланс в **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе**. Гиперсекреция глюкокортикоидных гормонов, главным образом адренокортикотропного гормона, приводит к развитию ожирения по абдоминальному типу, а также ассоциированной с ним дислипидемии, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии [Nicolaidis N.C., 2015].

Другим гуморальным механизмом, задействованным при ожирении, является активация **симптоадреналовой системы (САС)**, которая приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления и тонуса. Нарастание катехоламинов в кровотоке приводит к повышению частоты сердечных сокращений и возбудимости предсердий, что повышает риск фибрилляции предсердий у больных с ожирением. Также при ожирении происходит активация **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**, что приводит к повышению уровней альдостерона в крови и последующему влиянию компонентов системы на мембрану кардиомиоцитов [Подзолков В.И., 2019, Scheja L., 2019].

1.6. Ассоциированная с ожирением дисфункция эндотелия

Для ожирения характерно нарушение целостности эндотелия, что приводит к эндотелиальной дисфункции, при которой наблюдается воспалительная реакция, снижение вазодилатационных свойств, а также развитие тромботических осложнений. Известно, что синтезирующиеся в жировой ткани соединения, такие как адипокины, ФНО- α , интерлейкины и т.д. способны воздействовать на функциональные характеристики эндотелия (Рис. 8).

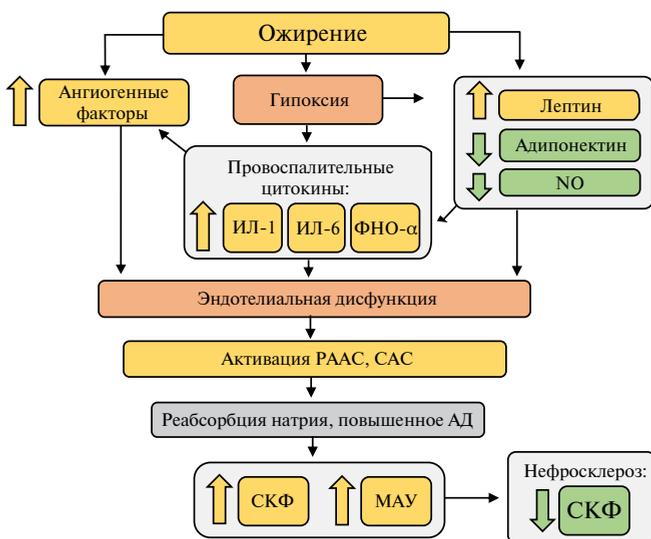


Рис. 8. Дисфункция эндотелия при ожирении

МАУ – микроальбуминурия, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС – симптоадреналовая система

Как видно на схеме, гиперсекреция тех или иных адипокинов, которая наблюдается при ожирении, является фактором развития эндотелиальной дисфункции, а также поражения почек [Шишкин А.Н., 2022].

1.7. Митохондриальная дисфункция

Избыточное питание при ожирении может приводить к митохондриальной дисфункции, которая характеризуется повышением активных форм кислорода, оксида азота (NO), воспалительных цитокинов, при этом наблюдается снижение митохондриального мембранного потенциала (Рис. 9).

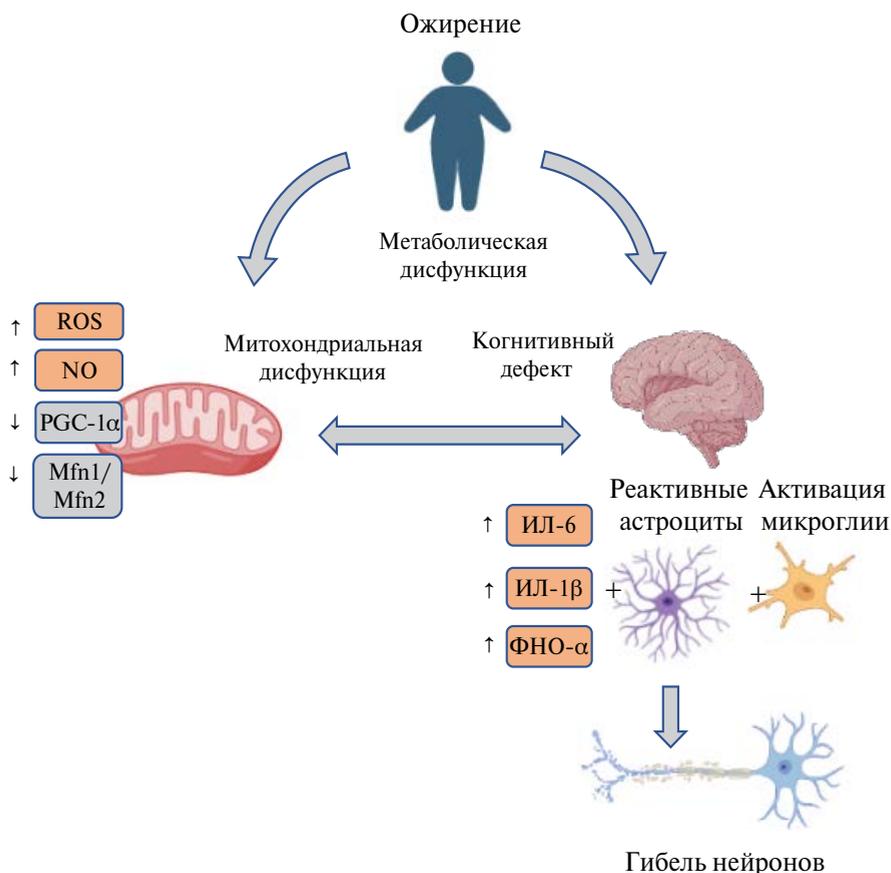


Рис. 9. Дисфункция эндотелия при ожирении

Mfn1 – митофузин 1, *Mfn2* – митофузин-2, *PGC-1α* – коактиватор 1 альфа γ -рецептора-активатора пролиферации пероксисом

Митохондриальная дисфункция в нервной ткани в комплексе с развитием воспаления в центральной нервной системе (ЦНС) может лежать в основе развития ассоциированной с ожирением когнитивной дисфункции [Schmitt L.O., 2023].

1.8. Биохимические различия разных типов жировой ткани

Необходимо отметить, что в зависимости от типа жировой ткани могут различаться некоторые биохимические параметры, которые подробно описаны в таблице 1 [Barakat V., 2021].

Таблица 1.

Основные биохимические и иммунологические изменения в висцеральной, подкожной и мезентериальной жировой ткани у людей с ожирением и их последствия

Жировая ткань	Изменения	Последствия
Висцеральная	↑ TRAIL	Инсулинорезистентность
	↑ GDF15	Митохондриальная дисфункция
	↑ OGT	Ингибирование липолиза и повышение аккумуляции висцеральной жировой ткани
	↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6	Воспаление
	↑ Макрофаги M1	Метаболические изменения
	↑ HIF1α	Гипертрофия адипоцитов и инсулинорезистентность
Подкожная	↑ Холестерин	Ингибирование гена <i>PDGFRα</i> и снижение биогенеза бурой жировой ткани
	Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов	Повышение триацилглицеридов в преадипоцитах
	Активация генов <i>Saa3</i> , <i>Agt</i> , <i>Opgn</i>	Экспрессия провоспалительных цитокинов
Мезентериальная	Инфильтрация макрофагов и воспалительных медиаторов	Системный воспалительный ответ

TRAIL – ассоциированный с апоптозом лиганд ФНО, *GDF-15* – фактор дифференциации роста-15, *OGT* – *O-GlcNAc*-трансфераза, *HIF1α* – фактор индуцируемый гипоксией α, *PDGFRα* – фактор роста происходящий из тромбоцитов альфа

1.9. Метаболические варианты ожирения

Одной из особенностей ожирения является его клиническая неоднородность. Так, несмотря на то что для пациентов с избыточным весом характерен повышенный риск развития сопутствующих заболеваний, у ряда индивидуумов с выраженным ожирением не выявляются кардиометаболические нарушения [Джигоева О.Н., 2022, Романцова Т.И., 2015, Gómez-Zorita S., 2021].

Так, согласно данным метаанализа проведенного Kuk J.L. et al. с включением 54 тысяч случаев, около 6% пациентов с ожирением не имеют выраженных нарушений обмена веществ [Kuk J.L., 2018].

Таким образом, мы подходим к понятию метаболически здорового ожирения (metabolically healthy obese), при котором эпидемиологические данные свидетельствуют о низком риске развития кардиометаболических осложнений [Корноухова Л.А., 2019].

В таблице 2 представлены основные метаболические фенотипы ожирения [Endalifer M.L., 2020]:

Таблица 2.
Основные варианты ожирения

Тип	Особенности	Биомаркеры
NWO (Normal Weight Obese) – ожирение с нормальным весом	<ul style="list-style-type: none"> • ИМТ – 18,5-25 (нормальный вес) • Высокий уровень глюкозы натощак • Нет метаболического синдрома • Высокий процент жировой ткани (23,5/29,2% – М/Ж) 	↑ Провоспалительные цитокины
MONW (Metabolically Obese Normal Weight) – метаболическое ожирение с нормальным весом	<ul style="list-style-type: none"> • ИМТ – 18,5-25 (нормальный вес) • Высокий процент жировой ткани >30% • Низкая чувствительность к инсулину/ гиперинсулиемия • Метаболический синдром 	↑ ЛВП ↑ ТГ ↑ биомаркеры воспаления (ИЛ-6, СРБ и т.д.)
MHO (Metabolically Healthy Obese) – метаболически здоровое ожирение	<ul style="list-style-type: none"> • ИМТ >30 (ожирение) • Высокий процент жировой ткани >30% • Нормальная чувствительность к инсулину 	↑ СРБ ↑ ТГ
MUO (Metabolically Unhealthy Obese) – метаболически нездоровое ожирение	<ul style="list-style-type: none"> • ИМТ >30 (ожирение) • Высокий процент жировой ткани >30% • Инсулинорезистентность, сахарный диабет 	↑ ТГ ↑ глюкоза ↓ ЛВП

При фенотипе метаболически здорового ожирения имеются следующие клеточные и биохимические особенности [Дружилов М.А., 2019] в сравнении с метаболически нездоровым вариантом:

- ✓ Меньшее количество М1-макрофагов в жировой ткани
- ✓ Меньший размер адипоцитов
- ✓ Более высокий уровень адипонектина
- ✓ Менее выраженный фиброз жировой ткани
- ✓ Более низкий уровень провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6, СРБ, лептина и т.д.

Примечательно, что в зависимости от метаболического типа ожирения различается и структура жировой ткани (Рис. 10) [Brandao I., 2020].

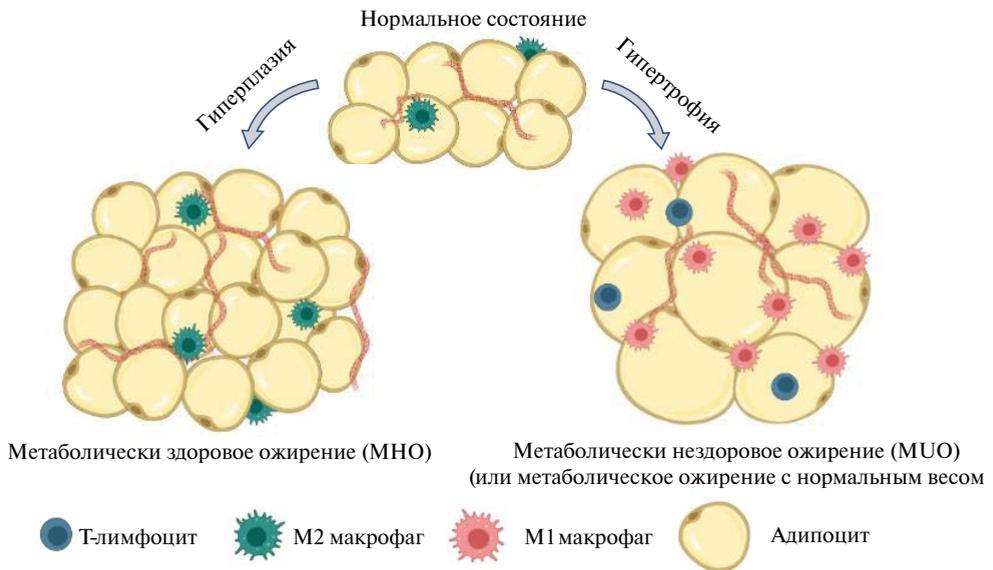


Рис. 10. Различия в структуре жировой ткани в зависимости от типа ожирения

Важно отметить, что, согласно последним данным, метаболически здоровое ожирение является преходящим состоянием. От 33 до 52% лиц с подобным статусом со временем теряют его и переходят в метаболически нездоровое ожирение [Kouvari M., 2019].

Пациенты, страдающие ожирением и не имеющие метаболических нарушений (метаболически-здоровый вариант ожирения), все же подвержены более высокому риску развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярным заболеваниям и сердечной недостаточности, чем метаболически здоровые люди с нормальным весом. В то же время лица, которые не считаются страдающим ожирением на основании нормального индекса массы тела (ИМТ), могут иметь метаболические нарушения и характеризоваться более высоким риском развития ССЗ [Caleyachetty R., 2017]. Дифференциальный диагноз метаболически здорового ожирения и ожирения с существенно более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений является важным шагом на пути к персонализированной медицине [Schulze M.B., 2018].

ГЛАВА 2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖИРЕНИЯ

Процесс избыточного формирования жировой ткани ассоциирован с развитием ССЗ, СД, патологий опорно-двигательной системы, снижением иммунитета, а также повышенным риском развития ряда новообразований [Дзугкоев С.Г., 2020, Kinlen D., 2018]. Ожирение затрагивает большинство систем организма, провоцируя развитие широкого спектра нозологий и патологических состояний [Харченко А.В., 2019, Булгакова С. В., 2020].

В таблице 3 представлен перечень основных ассоциированных с ожирением патологий, а также используемых при них скрининговых и диагностических подходов [Самородская И.В, 2015].

Таблица 3.

Исследования при осложнениях ожирения

Нозология	Скрининг	Дополнительные исследования
Метаболический синдром	АД, триглицериды, общий ХС, ЛНП, уровень глюкозы крови натощак Скрининг на наличие ССЗ	АД, триглицериды, общий ХС, ЛНП, уровень глюкозы крови натощак Скрининг на наличие ССЗ
Предиабет	Уровень глюкозы крови натощак	Повторное исследование глюкозы при повышенном уровне, тест толерантности к глюкозе и/или уровень гликированного гемоглобина, скрининг на наличие ССЗ
СД 2 типа	Уровень глюкозы крови натощак	Повторное исследование глюкозы при повышенном уровне, уровень гликированного гемоглобина, скрининг на наличие ССЗ и микрососудистых осложнений
Дислипидемия	Липидный профиль	Комплексная оценка состояния пациента
Гипертензия	Систолическое и диастолическое АД	Комплексная оценка состояния, суточное мониторирование АД, выявление поражения органов-мишеней
Неалкогольная жировая дистрофия печени	Методы визуализации (ультразвуковые исследования, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография), лабораторные тесты	При необходимости – биопсия
Синдром поликистозных яичников	Осмотр гинеколога	Гормональное тестирование
Остеоартроз	Опрос, физикальное исследование	Рентгенологическое исследование

Стрессовое недержание мочи	Анамнез	Посев мочи, уродинамическое тестирование
Гастроинтестинальный рефлюкс	Опрос, физикальное исследование	Эзофагогастродуоденоскопия, исследование моторики пищевода
Затруднение/ неспособность активно двигаться	Опрос	Комплексная оценка состояния, функциональные тесты
Психологические расстройства, стигматизация	Опрос	Психологические тесты

2.1. Биология сердечно-сосудистых и нефрологических осложнений ожирения

Процесс накопления жировой ткани крайне вариабельный в популяции, а связь висцерального ожирения с кардиометаболическим риском носит многофакторный характер, что имеет как диагностическое, так и профилактическое значение [Джиоева О.Н., 2022]. Как видно на рисунке 11, ключевыми факторами является развитие дислипидемии, оказывающей атерогенное действие и формирование метаболической инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипергликемии, приводящей к множественным патологическим эффектам, опосредованно способствующим повышению АД и повышению риска тромбообразования [Шишкова В.Н., 2016].

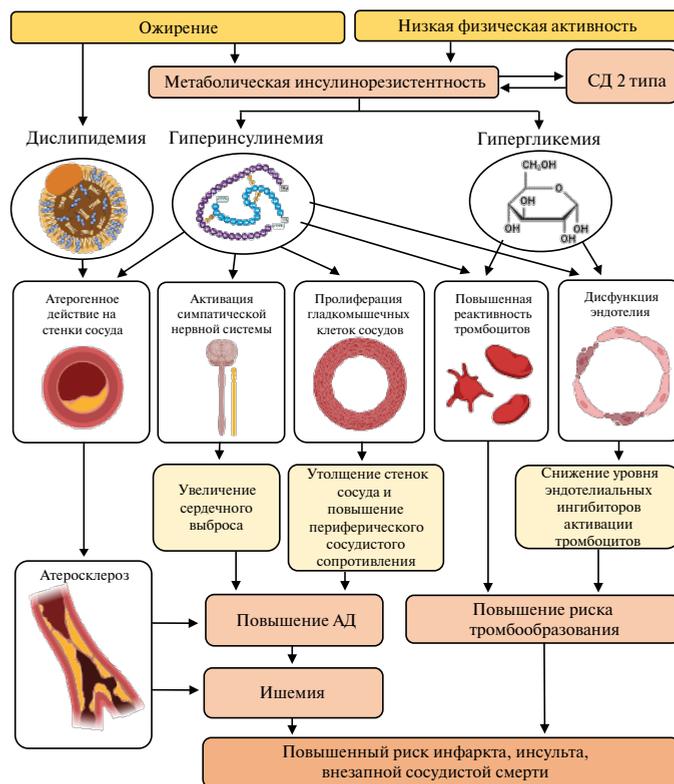


Рис. 11. Развитие сердечно-сосудистых осложнений при ожирении

Представления о биохимических механизмах влияния ожирения на патогенез хронической болезни почек и ССЗ приведен на рисунке 12 [Lakis J.I., 2018].

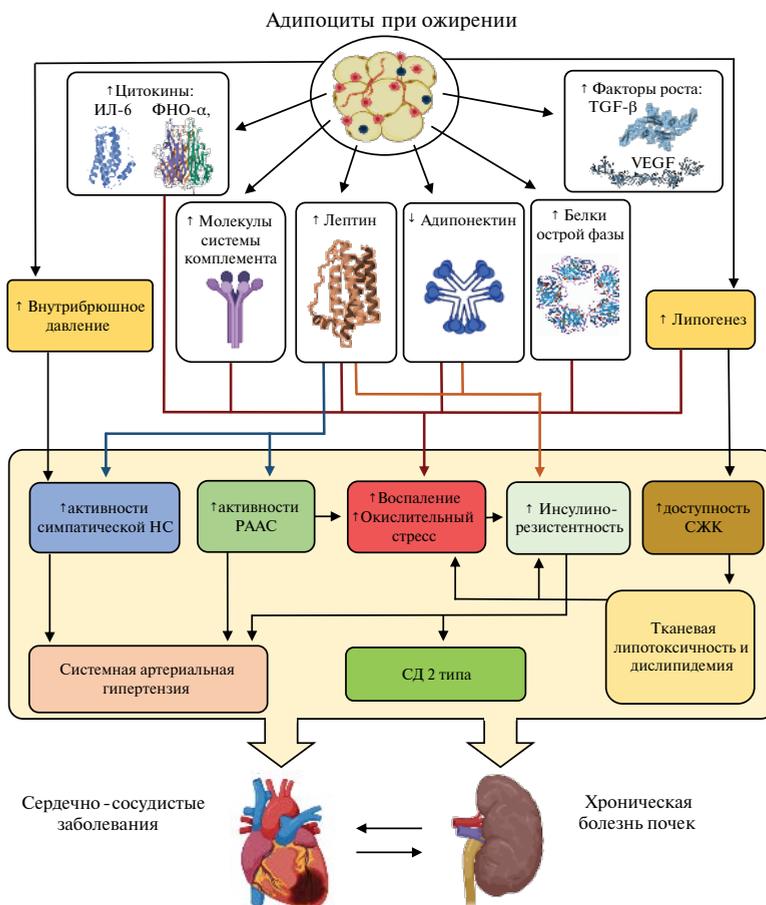


Рис. 12. Значение патологической секреции адипоцитов при ожирении в развитии хронической болезни почек и ССЗ

Ожирение приводит к росту гемодинамической преднагрузки в результате увеличения притока крови, тогда как повышение периферического сопротивления и увеличение активности РААС и САС, активация протромботических и провоспалительных факторов приводит к росту постнагрузки, что в конечном счете приводит к развитию гипертрофии левого желудочка [Драпкина О.М., 2018].

2.2. Ассоциированное с ожирением поражение печени

Одним из серьезных осложнений ожирения является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое метаболическое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с инсулинорезистентностью, имеющее сходную с алкогольным поражением гистологическую картину, но

которое развивается у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (Рис. 13).

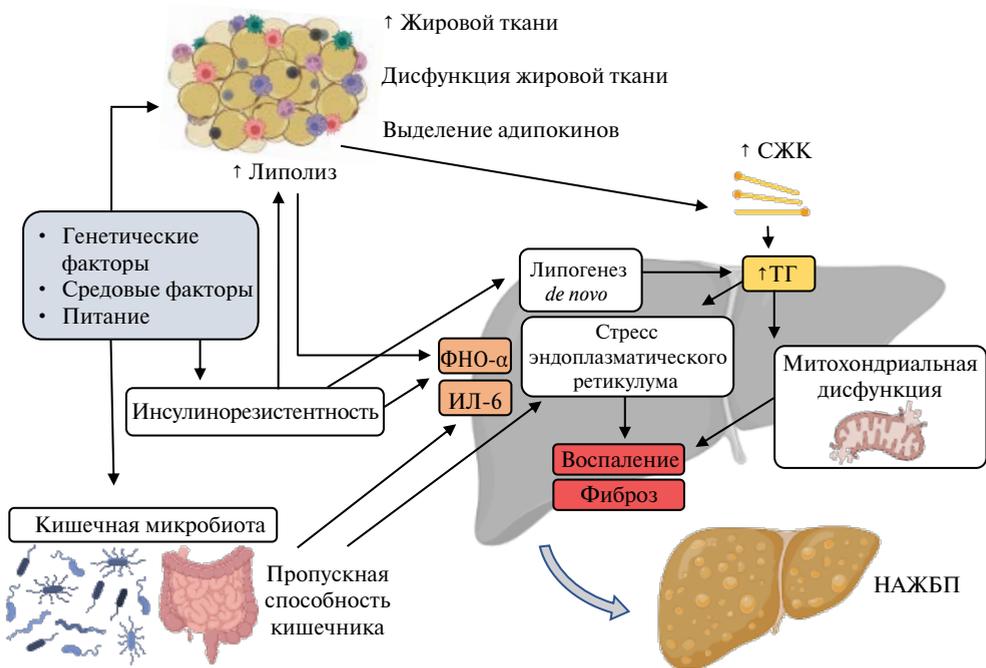


Рис. 13. Механизмы развития НАЖБП

Избыточная масса тела и ожирение являются ключевыми факторами в развитии данного заболевания, при этом наибольшая распространенность характерна для лиц с морбидным ожирением после прохождения бариатрического вмешательства. В развитии НАЖБП ключевую роль играет инсулинорезистентность и нарушение адипокиновой секреции висцеральной жировой тканью, адипоциты которой способствуют развитию гиперлипидемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

В свою очередь, действие цитокинов и инсулинорезистентность способствуют липогенезу в печени, что приводит к развитию оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, провоцируя в итоге процессы воспаления и фиброза, играющих ключевую роль в патогенезе НАЖБП [Ливзан М.А., 2014, Marques V., 2021].

2.3. Неврологические последствия ожирения

Рассмотрим патогенез ассоциированного с ожирением поражения головного мозга (Рис. 14).

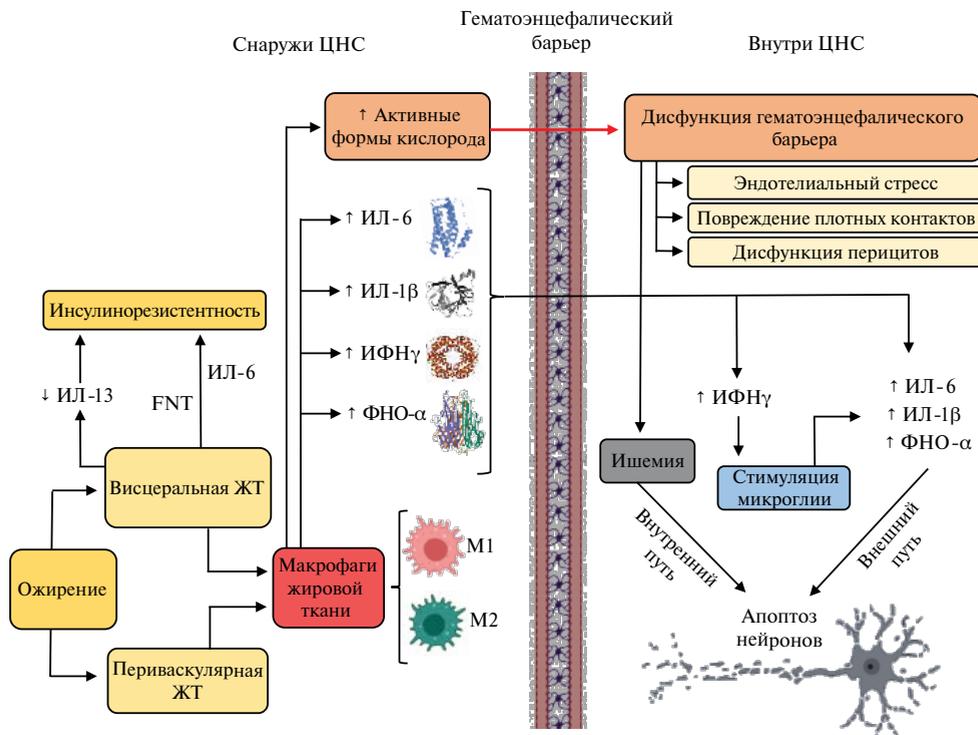


Рис. 14. Патогенез поражения ЦНС при ожирении
FNT – феромонетин

Локальное и системное воспаление, индуцируемое ожирением, может приводить к нарушению гематоэнцефалического барьера и инфильтрации иммунных клеток в нервную ткань. В свою очередь, активированная микроглия также продуцирует провоспалительные цитокины: ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и ИФНγ, воздействуя на соседние нейроны в комплексе с развивающейся ишемией, приводя к их апоптозу [Gomez-Aro E., 2021].

2.4. Патогенез поражения кишечника при ожирении

Отдельно стоит рассмотреть патогенетическое значение ожирения при воспалительных заболеваниях кишечника. На рисунке 15 представлены особенности молекулярно-биологических процессов, происходящих в мезентериальной жировой ткани при ожирении, так называемом "Creeping fat" – ползучем жире.

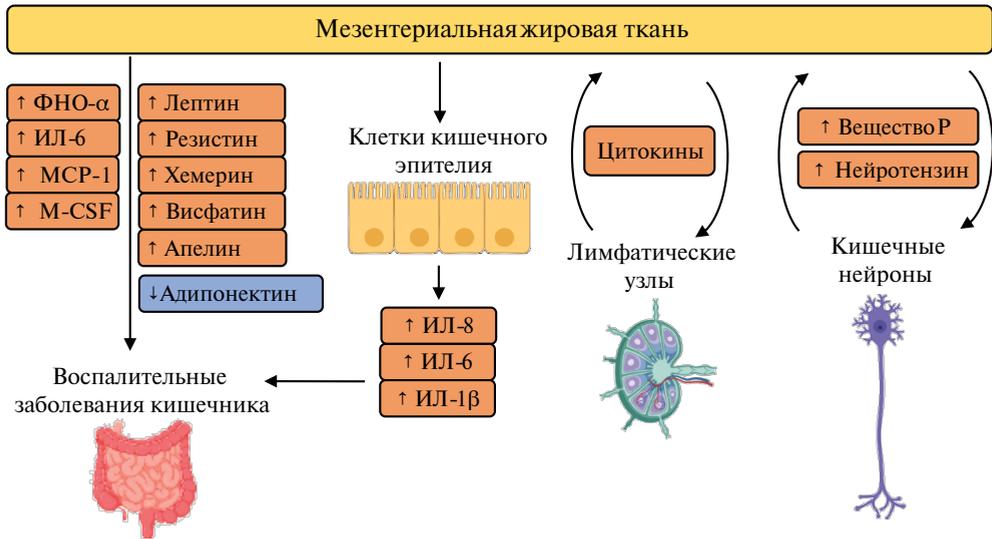


Рис. 15. Патологическое воздействие мезентериальной жировой ткани

При ожирении мезентериальная жировая ткань характеризуется меньшими в сравнении с нормальными по размеру и высокоактивными адипоцитами, которые избыточно экспрессируют провоспалительные медиаторы и адипокины. Мезентериальная жировая ткань, в свою очередь, инфильтрируется иммунными клетками, при этом имеет место гиперпродукция хемокинов – MCP-1, M-CSF. Вдобавок к этому, пре-адипоциты могут дифференцироваться в макрофаги, что также приводит к хронической воспалительной реакции [Karaskova E., 2021].

2.5. Биология нарушений дыхания при ожирении

Отдельной проблемой является влияние ожирения на патогенез бронхиальной астмы, который включает в себя три основных механизма: механический, воспалительный и метаболический (Рис. 16).

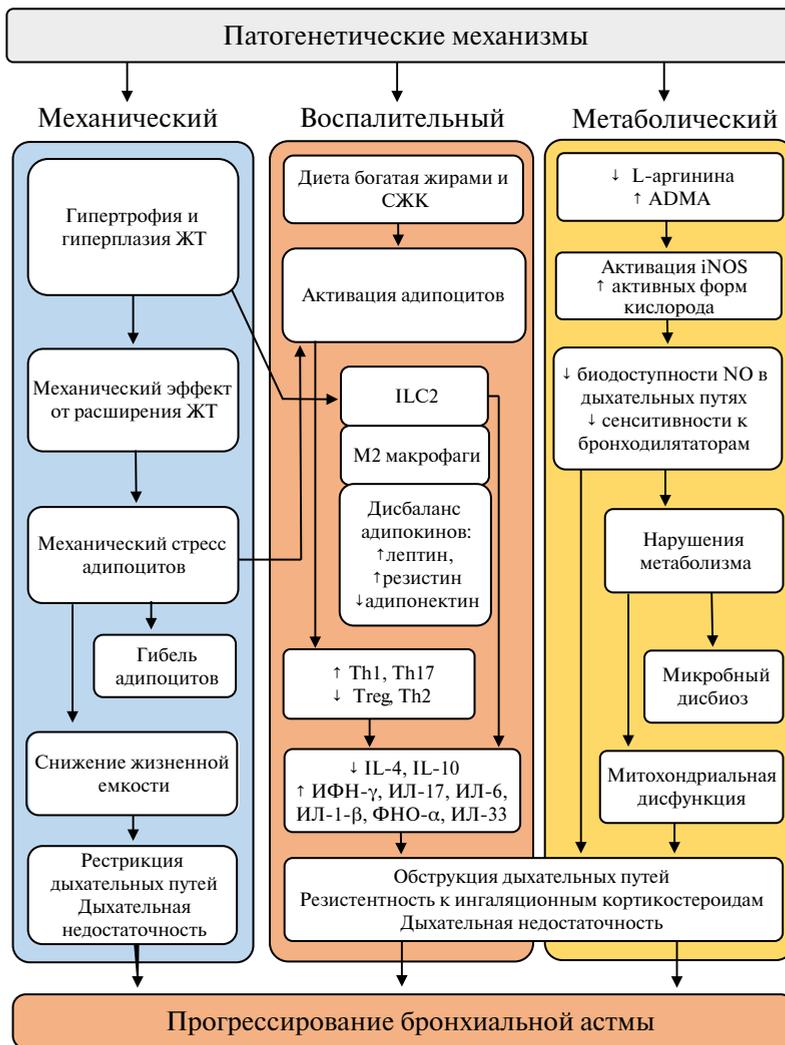


Рис. 16. Три основных патогенетических механизма, влияющих на развитие астмы при ожирении

Воспалительный и метаболические пути способствуют увеличению обструкции (в том числе в результате снижения ответа на кортикостероиды), а механический путь влияет главным образом на рестрикцию [Sanchez-Ortega H. J., 2022, Miethe S., 2020].

Достаточно частым осложнением при ожирении является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Существует взаимосвязь между выраженностью СОАС и степенью тяжести ожирения, при этом формируется сложно устроенный порочный круг, когда изначально СОАС является следствием ожирения, а впоследствии СОАС сам уже способствует прогрессированию данного заболевания [Mandal S., 2012].

2.6. Ожирение и инсулинорезистентность

Как говорилось выше, при ожирении развивается хроническое воспаление, протекающее в жировой ткани, мышцах и печени. Вследствие гипертрофии адипоцитов и избыточного накопления липидов происходит рост объема жировой ткани и дисбаланс в секреции свободных жирных кислот, адипокинов и других цитокинов, включая провоспалительные факторы. Макрофагами, обильно инфильтрирующими жировую ткань при ожирении, секретируются такие соединения, как резистин, ФНО- α , интерлейкины, моноцитарный хемотаксический фактор-1 и ангиотензин II, которые провоцируют воспалительный ответ и в ряде случаев развитие инсулинорезистентности (Рис. 17). Одним из механизмов

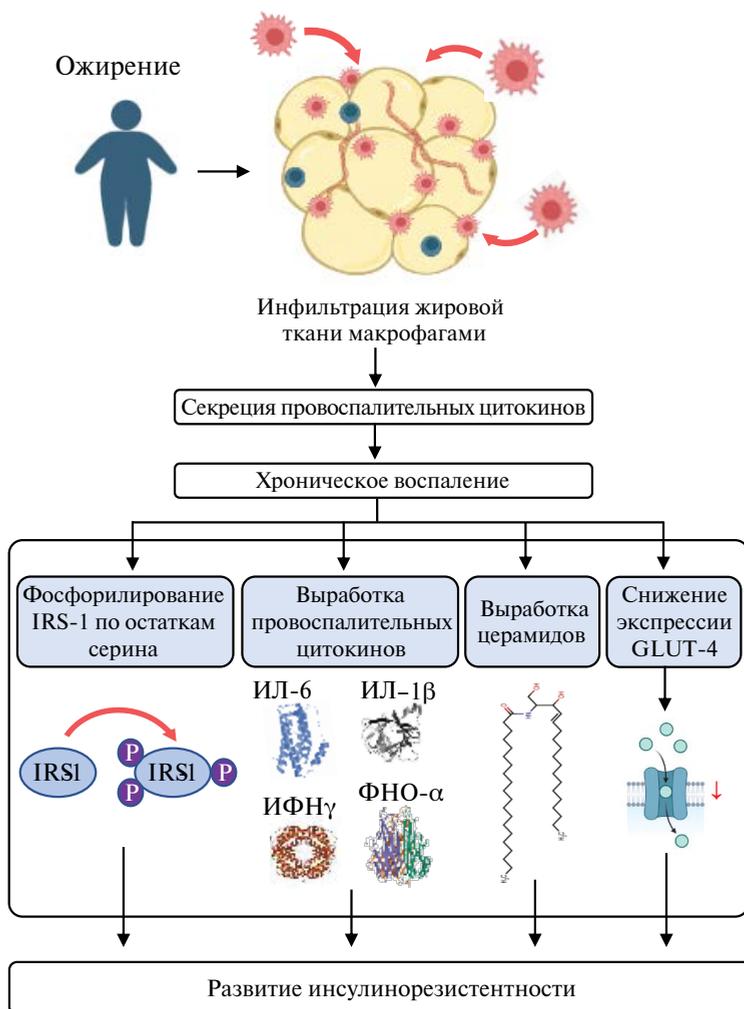


Рис. 17. Основные биологические механизмы в развитии инсулинорезистентности при ожирении

формирования инсулинорезистентности служит избыточное фосфорилирование IRS-1 (субстрата рецептора инсулина-1) по аминокислотным остаткам серина, при этом происходит снижение IRS-1 и GLUT-4 на фоне гиперэкспрессии супрессора передачи сигналов цитокина 3. Повышенная концентрация насыщенных жирных кислот способствует увеличению продукции и депонирования так называемых церамидов – жиров семейства сфинголипидов, одним из путей образования которых является синтез из жирных кислот и сфингозина. Церамиды в свою очередь способны нарушать взаимодействие инсулина и клеток-мишеней посредством ингибирования сигнала по PI3K/Akt пути, а также ингибируя окисление, стимулируя захват свободных жирных кислот (ЖК) и тем самым нарушая метаболизм липидов в печени [Барсуков И.А., 2021, Chaurasia B., 2015, Boucher J., 2014].

2.7. Ожирение и онкология

Имеются свидетельства о влиянии избыточной массы тела на развитие, прогрессирование и рецидивирование онкологических заболеваний пищеварительной системы, мочеполового тракта, репродуктивной системы. При этом в качестве основных биологических механизмов рассматривается влияние избыточной секреции адипокинов на воспаление низкой интенсивности, действие системы инсулина и инсулиноподобных факторов роста (ИФР) на развитие злокачественного фенотипа, нарушение гормональной регуляции [Larsson S.C., 2022].

Избыточный вес и ожирение тесно связаны с риском развития рака груди и его рецидивов. Имеются данные о влиянии лептина и лептинового рецептора в развитии рака легких. По данным метаанализа, ожирение повышает на 5-40% риск рецидивов и смерти, независимо от гормонального и менопаузального статуса пациентов [Garcia-Estevez L., 2019].

2.8. Явление парадокса ожирения

Несмотря на, казалось бы, однозначную роль ожирения в качестве негативно-го фактора, существует мнение о наличии так называемого парадокса ожирения, когда в ряде случаев наличие ожирения становится фактором благоприятного прогноза при коронарном синдроме.

Парадокс ожирения описан при таких состояниях, как острая и хроническая сердечная недостаточность, ИБС, острый инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий и подтверждается данными ряда исследований [Hastie C.E., 2010, Wang J., 2014, Sharma A., 2015].

Подобные свидетельства требуют дальнейшего изучения, а проблема ожирения оказывается более сложной, чем кажется на первый взгляд, что делает актуальным изучение более тонких молекулярных механизмов, лежащих в основе развития коморбидных состояний [Carbone S., 2019].

ГЛАВА 3. РУТИННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Прежде чем перейти к рассмотрению перспективных с научно-практической точки зрения биомаркеров, остановимся вкратце на комплексе лабораторных исследований, применяемых в широкой клинической практике.

3.1. Первичное лабораторное исследование при ожирении

Первичное лабораторное исследование при ожирении включает в себя следующие комплексы исследований [Трошина Е.А., 2019]:

1. Биохимический анализ крови:

- a. Глюкоза
- b. Липидный спектр:
 - i. Общий холестерин (общий ХС)
 - ii. Липопротеиды высокой плотности (ЛВП)
 - iii. Липопротеиды низкой плотности (ЛНП)
 - iv. Триглицериды (ТГ)
- c. Показатели обмена азота:
 - i. Мочевина
 - ii. Мочевая кислота
 - iii. Креатинин
- d. Ферменты
 - i. Аланинаминотрансфераза
 - ii. Аспаргатаминотрансфераза
 - iii. Гамма-глутамилтранспептидаза

2. Выявление нарушений обмена глюкозы:

- a. Глюкозотолерантный тест
- b. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

3. Комплекс тестов, связанных с другими заболеваниями при наличии клинических проявлений:

- a. Тиреоидная панель:
 - i. Тиреотропный гормон (ТТГ)
 - ii. Свободный тироксин
 - iii. Антитела к тиреопероксидазе
- b. Половые гормоны:
 - i. Пролактин
 - ii. Лютеинизирующий гормон
 - iii. Фолликулостимулирующий гормон
 - iv. Тестостерон
 - v. Эстрадиол
 - vi. Глобулин, связывающий половые гормоны
 - vii. 17-гидроксипрогестерон
 - viii. Дегидроэпиандростерона-сульфат

- c. Онкомаркеры:
- i. Простатспецифический антиген

4. Дифференциальный диагноз с гиперкортицизмом:

- a. Кортизол в суточной моче
- b. Кортизол в слюне (вечерний)
- c. Кортизол: ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона перед определением

5. Показатели минерального обмена:

- a. Общий кальций
- b. Ионизированный кальций
- c. 25-гидроксикальциферол (продукт превращения витамина D)
- d. Паратиреоидный гормон

6. Коагулограмма:

- a. Активированное частичное тромбопластиновое время
- b. Тромбиновое время
- c. Фибриноген
- d. Протромбиновое время

3.2. Лабораторный мониторинг ожирения

В ходе мониторинга течения заболевания используется следующий, менее обширный профиль исследований:

1. Исследование уровня глюкозы в крови

- 2. Липидный спектр:
 - 2.1. Глюкоза
 - 2.2. Общий ХС
 - 2.3. ЛВП
 - 2.4. ЛНП
 - 2.5. ТГ

3. Показатели обмена азота:

- 3.1. Мочевина
- 3.2. Мочевая кислота
- 3.3. Креатинин

4. Ферменты

- 4.1. Аланинаминотрансфераза
- 4.2. Аспаратаминотрансфераза
- 4.3. Гамма-глутамилтранспептидаза

5. Обмен кальция

- 5.1. Кальций общий
- 5.2. Кальций ионизированный
- 5.3. 25-гидроксикальциферол

Ожирение может приводить к развитию структурных и функциональных изменений в почках, что отразится в биохимическом анализе. Первый признак поражения почек – **микроальбуминурия**, особенно при наличии гипертензии. Появление микроальбуминурии чаще всего связано с повышением компонентов метаболического синдрома, включая центральное ожирение, повышение уровня глюкозы натощак, гипертриглицеридемией, низким содержанием ЛВП и гипертензией. **Гиперурикемия** при заболеваниях почек также является следствием метаболического синдрома. Масса тела является важным фактором, определяющим сывороточные уровни печеночных ферментов и в ряде случаев оказывает большее влияние на их концентрацию, чем потребление алкоголя [Sikaris K.A., 2007].

В целом изменения в рутинном биохимическом анализе при ожирении можно отобразить в виде следующей схемы (Рис. 18):

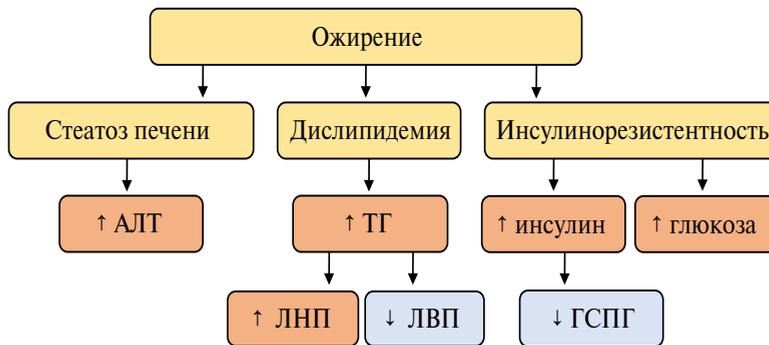


Рис. 18. Изменения в рутинном биохимическом анализе при ожирении

Дефицит железа является одним из состояний, коморбидных с ожирением, однако точные механизмы связи данного явления остаются не до конца ясными. Последние исследования показали, что нарушения метаболизма железа являются не просто последствиями ожирения, а играют важную роль в развитии метаболических нарушений при ожирении. При ожирении наблюдается нарушение абсорбции, хранения, транспорта, утилизации и регуляции гомеостаза железа, что может быть связано с воспалительной реакцией или окислительным стрессом [González-Domínguez A., 2020].

В исследовании Корнуховой Л.А. на 133 пациентах с ожирением или избыточным весом анализировались лабораторные показатели больных с различными метаболическими фенотипами абдоминального ожирения: с метаболически "здоровым" и с метаболически "нездоровым". Проведенные исследования показали статистически значимые различия по показателям липидного обмена (общий ХС, ТГ, ЛВП, ЛНП, уровню гомоцистеина, а для мужчин по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и инсулина. При этом, по мнению авторов, ни один из исследованных лабораторных маркеров не может быть предложен в качестве предиктора функциональных отклонений, вместо этого предлагается использовать интегральный параметр на основе ряда маркеров [Корнухова Л.А., 2019].

ГЛАВА 4. АДИПОКИНЫ

4.1. Общая характеристика адипокинов

Адипокины – происходящие из жировой ткани цитокины и гормоноподобные факторы, регулирующие метаболический ответ посредством аутокринных, паракринных и эндокринных сигналов [Ali S., 2023].

Накопление висцеральной жировой ткани (например, при положительном энергетическом балансе) связано с гипертрофией адипоцитов и инфильтрацией в нее иммунных клеток. В результате выделения адипокинов происходит развитие системного воспаления низкой интенсивности, которое может индуцировать нарушения метаболизма, такие как инсулинорезистентность и ряд других осложнений [Scheja L., 2019].

Помимо участия в патогенезе метаболических заболеваний, адипокины способны модулировать обменные процессы в костной ткани и влиять на минеральную плотность костей. Например, при воспалительной реакции низкой интенсивности при ожирении лептин повышает экспрессию ИЛ-6 и ФНО- α . В свою очередь, высокие концентрации лептина приводят к развитию лептинорезистентности [Kirk B., 2020].

Адипокины могут играть связующую роль между ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями (Рис. 19). Так, для адипокинов характерен предикативный потенциал, касающийся различных сердечно-сосудистых состояний [Landecho M.F., 2019].

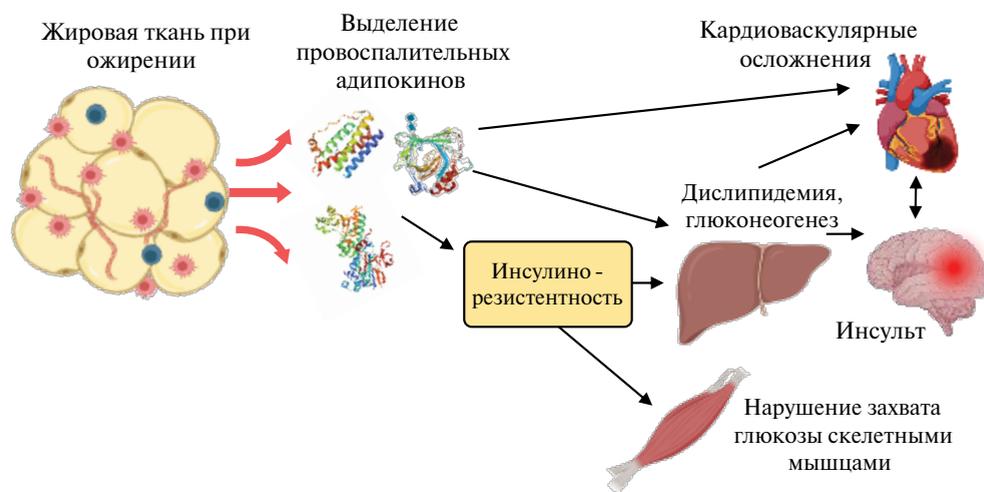


Рис. 19. Патологические эффекты адипокинов

Адипокины способны напрямую и косвенно влиять на женскую репродукцию. Такие соединения, как лептин, адипонектин, резистин обладают регуляторными функциями, влияющими на яичники. Более того, описана связь между концентрациями адипокинов и развитием гинекологических осложнений,

особенно ассоциированных с метаболическим дисбалансом, например, синдром поликистозных яичников [Nikanfar S., 2021].

В представленной ниже таблице 4 будут сведены данные по физиологическим функциям ряда соединений класса адипокинов и близких к ним соединениям, а далее наиболее значимые и интересные соединения будут рассмотрены в отдельных параграфах.

Таблица 4.
Эффекты различных адипокинов

Эндокринный фактор	Регуляция секреции	Физиологические функции
Факторы, происходящие из адипоцитов		
Лептин	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличивается при повышении массы жира • Снижается под действием бета-адренергической сигнализации • Снижается при продолжительном голодании 	Действие в ЦНС: <ul style="list-style-type: none"> • Повышенная реакция на голодания • Сниженный аппетит • Повышение потребления энергии • Снижение потерь тепла • Повышенный глюконеогенез в печени • Повышенная инсулинорезистентность Периферическое действие: <ul style="list-style-type: none"> • Снижает секрецию инсулина • Снижает атерогенез
Адипонектин	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается под действием бета-адренергической сигнализации • Снижается под действием стресса эндоплазматического ретикулума • Снижается при окислительном стрессе • Снижается при ожирении 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение воспаления • Повышает чувствительность к инсулину • Повышает катаболизм жирных кислот • Снижает глюконеогенез
Адипсин	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается под действием инсулина • Снижается при ожирении 	<ul style="list-style-type: none"> • Двухнаправленное действие на воспаление • Повышение секреции инсулина
FABP4 (БСЖК4)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при ожирении 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает глюконеогенез • Повышает резистентность к инсулину • Повышает атерогенез
Нейрегулин 4 (NRG4)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при термогенной активации • Снижается при ожирении 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижает липогенез в гепатоцитах • Снижает апоптоз гепатоцитов • Снижает инсулинорезистентность • Снижает стеатогепатит • Повышает ангиогенез в жировой ткани • Повышает иннервацию жировой ткани

Адипокины, происходящие из гепатоцитов		
Фактор роста фибробластов 21 (FGF21)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при голодании • Повышается при избытке потребления углеводов 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает глюконеогенез в печени • Повышает окисление жирных кислот • Повышает атерогенез • Повышает симпатотонус • Повышает чувствительность к инсулину
Ретинол-связывающий белок 4 (RBP4)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при ожирении 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение воспаления • Повышение инсулинорезистентности
Адипокины, продуцируемые иммунными клетками		
ИЛ-6	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается под действием воспалительных цитокинов • Повышается при липолизе • Повышается при ожирении 	<ul style="list-style-type: none"> • Регуляция воспалительных реакций • Повышение глюконеогенеза в печени
Резистин	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при воспалении 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает воспаление • Повышает инсулинорезистентность
Повсеместно экспрессируемые адипокины с эндокринным потенциалом		
Фактор дифференцировки роста 15 (GDF15)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при ожирении • Повышается при тяжелых заболеваниях • Повышается под действием ИЛ-4 и ИЛ-13 • Повышается под действием оксидативного стресса 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижает воспаление • Повышает гомеостаз глюкозы • Плейотропные эффекты
Висфатин	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при ожирении • Повышает при инсулинорезистентности 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает рост лимфоцитов • Повышает воспаление • Повышает апоптоз
Оментин	<ul style="list-style-type: none"> • Снижается при гиперинсулинемии 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижает инсулинорезистентность • Снижает атерогенез
Васпин	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при ожирении 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение инсулинорезистентности

4.2. Лептин

Лептин, открытый в 1994 г., часто называют "гормон голода", т.к. он участвует в регуляции потребности в пище и наступлении "насыщения". В здоровом организме лептин регулирует аппетит, при этом при приеме пищи концентрации гормона в крови увеличиваются, приводя к снижению аппетита. В патологических условиях при ожирении наблюдается явление резистентности к лептину, когда возникает снижение чувствительности рецепторов лептина. Таким образом, повышение уровня лептина не приводит к снижению аппетита, что в ряде случаев проявляется в виде гиперфагии и способствует развитию тяжелого ожирения [Mathew H., 2018].

Лептин представляет собой негликозилированный мономерный белок массой 16 кДа, который первично секретируется адипоцитами (Рис. 20). Циркулирующие уровни лептина пропорциональны массе жировой ткани и отражают метаболический статус. Уровни лептина повышаются при приеме пищи

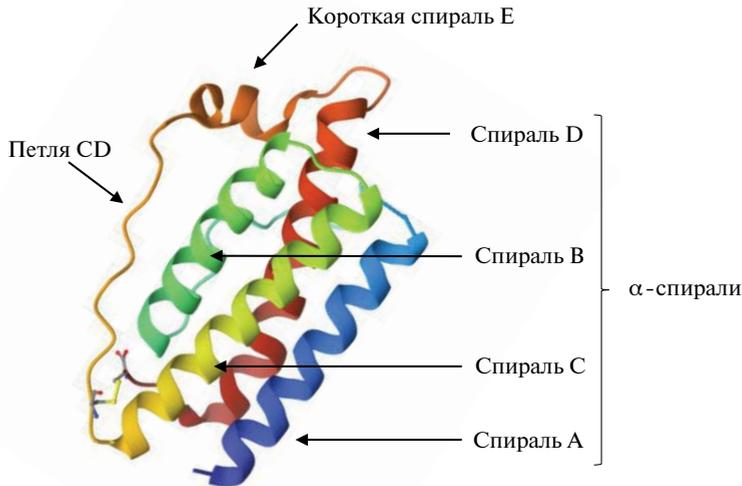


Рис. 20. Трехмерная структура лептина [RCSB Protein Data Bank]

и у пациентов с ожирением, снижаясь при голодании или потере веса [Ren Y., 2022, Paillaud E., 2022].

Лептин является первым классическим адипокином, описанным более 30 лет назад. Первоначально предполагалось, что он выполняет функцию "сигнала насыщения", который регулирует массу тела путем ингибирования поступления пищи и стимуляции расхода энергии посредством обратной связи между адипоцитами и гипоталамусом [Ren. Y., 2022].

Описано 6 изоформ рецептора лептина (LepR), среди которых можно выделить длинную изоформу LepRb, которая обильно экспрессируется в гипоталамусе и передает сигнал от лептина. После связывания лептина с LepRb происходит активация молекулярного пути JAK-STAT3, который индуцирует экспрессию супрессора сигнала цитокинов SOCS3, негативного регулятора передачи сигнала лептина, а также гипоталамического анорексигенного нейропептида промиеланокортина [Kang K.W., 2020].

Примечательно, что лишь небольшая часть случаев ожирения у людей связана с дефицитом лептина, приводящему к гиперфагии. Большая часть пациентов с ожирением демонстрируют высокие уровни лептина, связанные с развитием гипоталамической лептиновой резистентности. Помимо регуляции энергетического баланса, лептин также действует как иммуномодулирующий цитокин, регулирующий иммунную функцию и воспалительный ответ. Рецепторы лептина экспрессируются в иммунных клетках, а макрофаги экспрессируют длинную форму LepRb. Таким образом, у пациентов с ожирением повышенные уровни лептина играют провоспалительную роль. Также лептин действует как мощный хемоаттрактант для моноцитов и макрофагов посредством активации сигнальных путей JAK/STAT, MAPK, PI3K. Предполагается, что лептин провоцирует накопление липидов в макрофагах, что приводит к перепрограммированию макрофага в уникальный метаболически активный фенотип, который продуцирует большое количество провоспалительных цитокинов [Ren Y., 2022, Хуссейн Ю.Х.Х., 2022].

Для лептина характерен достаточно большой перечень физиологических эффектов [Pereira S., 2021]:

- Сигнализирует о состоянии энергетических запасов, его секреция может снизить аппетит и повысить потребление энергии
- Участвует в ангиогенезе
- Участвует в гемопоэзе
- Участвует в иммунных реакциях
- Индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов
- Увеличивает агрегацию тромбоцитов и провоцирует артериальный тромбоз
- Ожирение ассоциировано с повышенными уровнями лептина

Примечательно, что синтез лептина напрямую зависит от размера адипоцита, при этом более крупные клетки содержат большие его концентрации [Cohen P., 2016].

Гуморальный эффект лептина опосредуется его положительным влиянием на синтез лейкотриенов, NO, провоспалительных цитокинов, что приводит, в свою очередь, к развитию системной воспалительной реакции и соответствующих осложнений, вплоть до развития злокачественных опухолей [Подзолков В.И., 2019, Socol C.T., 2021, Jiménez-Cortegana C., 2022, Sánchez-Jiménez F., 2019]. Согласно современным представлениям, лептин функционирует как сигнальная молекула, осуществляющая связь жировой ткани с ЦНС [Fornu-Germano L., 2019].

В настоящее время значение лептина при ожирении и его осложнениях продолжают активно изучаться. В исследовании Матосян К.А. и др., проведенном на 68 мужчинах и женщинах в возрасте 15-25 лет, анализировались концентрации лептина в плазме крови. Полученные авторами результаты показали, что концентрация маркера в плазме крови была статистически значимо выше у лиц с избыточным содержанием жировой ткани, достигая в среднем $19,1 \pm 21,6$ нг/мл относительно группы контроля, где уровни маркера составляли в $4,7 \pm 4,7$ нг/мл. Также уровни маркера были в несколько раз выше у женщин, чем у мужчин, при этом у женщин с избытком массы тела лептин был также выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Уровни лептина были связаны с повышенными концентрациями инсулина, что может косвенно свидетельствовать о влиянии гормона на углеводный обмен [Матосян К.А., 2017].

В исследовании Zulfania K. A. et al., уровни лептина анализировались у 96 людей с различной массой тела, среди которых у 48 имелся СД 2 типа, при этом сывороточные уровни лептина как у больных СД с ожирением ($9,4 \pm 1,8$ нг/мл), так и без ожирения ($7,21 \pm 3,78$ нг/мл) были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, таким образом, гиперсекреция лептина может рассматриваться как фактор риска развития СД 2 типа независимо от массы тела [Zulfania K. A., 2020].

В работе Алферовой В.И. и др. анализировались уровни лептина у 655 женщин в возрасте от 25 до 44 лет, среди которых выделялся метаболически здоровый и метаболически нездоровый фенотип ожирения, при этом уровень лептина $>18,3$ нг/мл был определен как маркер для распознавания метаболически нез-

дорового типа ожирения. Примечательно, что в данной работе использовался метод мультиплексного анализа на проточном флуориметре, а не классический иммуноферментный анализ [Алфёрова В.И., 2023].

Метаанализ, проведенный Kord-Varkaneh H. et al. на основе данных 19 исследований, включающих 13680 пациентов, показал, что высокие уровни лептина были ассоциированы с повышенной смертностью от различных причин [Kord-Varkaneh H., 2018]. Противоположные результаты были показаны в работе Qin Z. et al., в которой анализировалась способность сывороточных концентраций лептина быть предиктором сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на фоне гемодиализа, при этом в данной группе больных пониженные уровни лептина были независимым фактором риска развития осложнений и смерти [Qin Z., 2021].

В литературе описано значение лептина в патогенезе развития репродуктивной дисфункции у мужчин с ожирением [Almabhouh F.A., 2020, Khodamoradi K., 2020]. Негативную роль лептин может играть и относительно женской репродуктивной функции, так, по данным Peng Y. et al., повышенные концентрации лептина в сыворотке крови $>11,58$ нг/мл были связаны с более высоким риском развития поликистоза яичников, при этом авторами предлагалось использовать комплексное определение лептина и анти-Мюллера гормона [Peng Y., 2020].

Одним из диагностических подходов является определение свободного лептинового индекса (СЛИ), который рассчитывается как соотношение концентрации сывороточного лептина к концентрации растворимых рецепторов лептина. В работе Отт А.В. и др. у пациентов с метаболически тучным фенотипом ожирения СЛИ был более высокий, чем в группе с метаболически здоровым фенотипом ожирения. Авторами исследования получены данные, согласно которым СЛИ $>1,84$ является неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с развитием инсулинорезистентности [Отт А.В., 2016].

Таким образом, лептин обладает свойствами биомаркера ассоциированного с осложнениями ожирения и неблагоприятным прогнозом. Из-за разнообразия применимых методик и подходов в настоящее время нет четкого понимания о возможности применения лептина в широкой клинической практике, однако накопленный в мировой и отечественной литературе материал отражает высокий потенциал данного биомаркера. Исследование других адипокинов в комплексе с лептином, возможно, позволит выработать более четкие алгоритмы его применения в качестве фактора риска у больных с ожирением и его осложнениями.

4.3. Адипонектин

Адипонектин представляет собой гормон молекулярной массой 30кДа, который секретируется только адипоцитами белой жировой ткани. По своей химической природе адипонектин является белком, структура которого состоит из одноцепочечных тримеров – N-концевой домен, коллагеновый домен и C-концевой домен [Khoramiour K., 2021]. В человеческом организме адипонектин присутствует в виде нескольких структурных типов с различной молекулярной массой (Рис. 21).

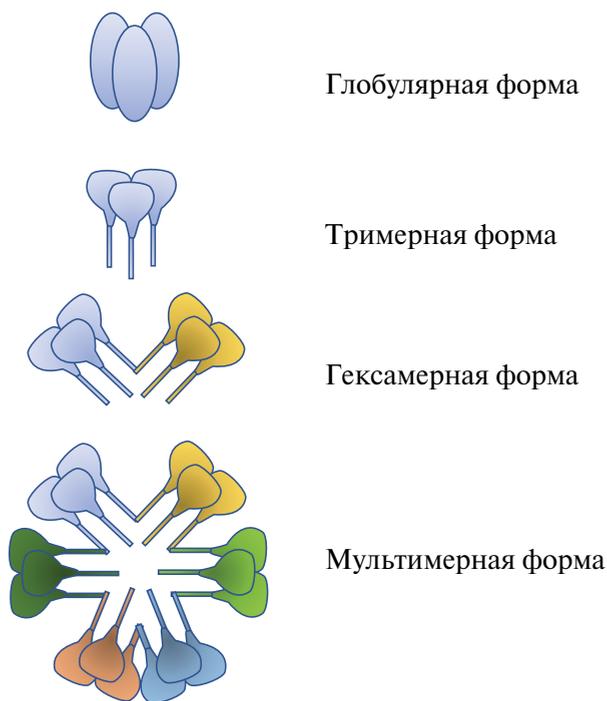


Рис. 21. Структурные типа адипонектина

Действие адипонектина опосредовано двумя рецепторами AdipoR1 и AdipoR2, представляющими собой поверхностные мембранные белки с трансмембранными доменами, которые экспрессируются в печени, мышцах и жировой ткани. AdipoR1 обладает высокой афинностью к глобулярному адипонектину, обладая низкой афинностью к длинным формам адипонектина, тогда как AdipoR2 обладает средней афинностью, но ко всем формам лиганда (Рис. 22). В результате передачи сигналов от данных рецепторов адипонектин регулирует энергетический обмен, воспалительный ответ, чувствительность к инсулину и процесс снижения массы жировой ткани [Khoramiour K., 2021].

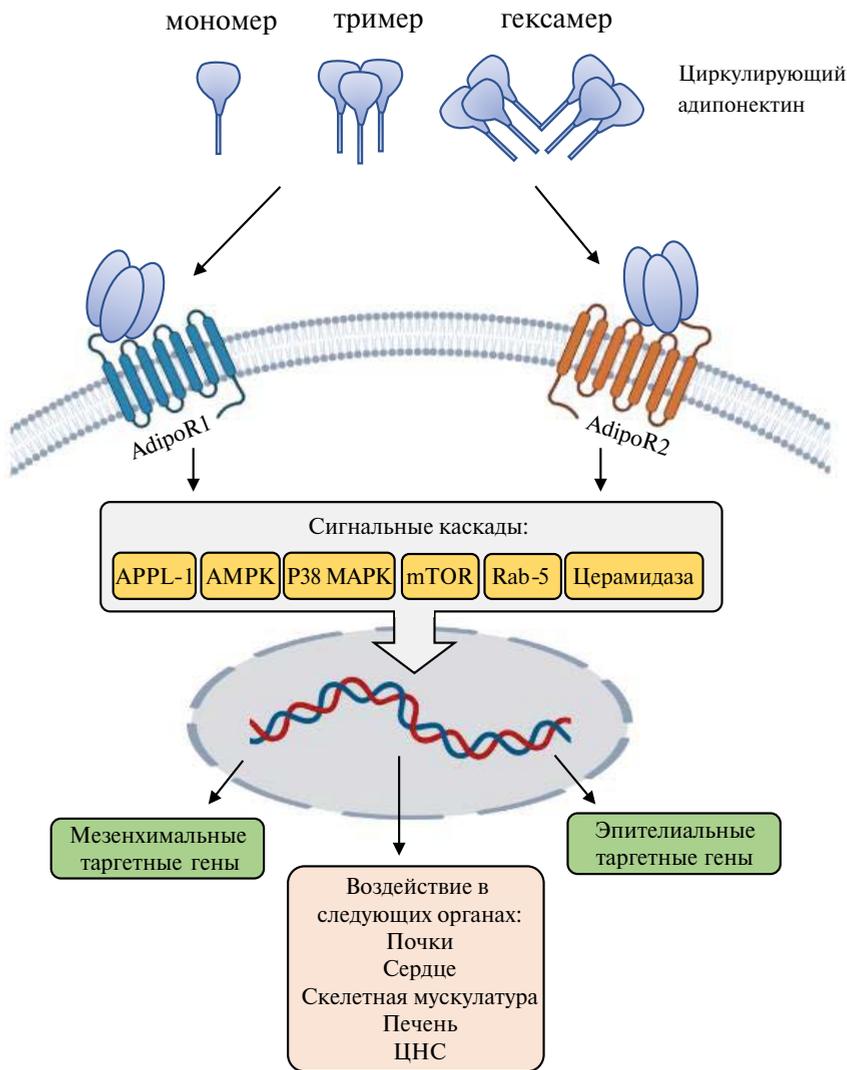


Рис. 22. Молекулярные эффекты адипонектина

Важным моментом является то, что адипонектин более обилен в подкожной жировой клетчатке, чем в висцеральной жировой ткани, что делает его одним из наиболее специфичных адипокинов. Адипонектин играет ключевую роль в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности, обладает кардиопротективными свойствами. Адипонектин также оказывает противовоспалительный эффект посредством воздействия на макрофаги и фибробласты. На биохимическом уровне эффект заключается в снижении ИЛ-8 в эндотелиальных клетках, а также подавлении ФНО- α и MCP-1 в различных типах клеток: макрофагах, стромально-сосудистых клетках и т.д. [Aragón-Vela J., 2022].

На уровне организма адипонектин оказывает следующее действие:

- Антиатерогенное: ингибирует экспрессию и адгезию молекул, а также пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и подавляет трансформацию макрофагов в пенистые клетки.
- Индуцирует продукцию противовоспалительных факторов, таких как ИЛ-10.
- Антидиабетическое: повышает чувствительность к инсулину и снижает поступление глюкозы из печени, усиливает окисление жирных кислот.
- Адипонектин – ключевой адипокин, уровень которого понижается при ожирении.
- Сниженные уровни адипонектина связаны с повышенным риском развития инсулинорезистентности и ССЗ.

Для адипонектина описано множество различных физиологических эффектов в зависимости от органов-мишеней [Khoramiour K., 2021]. Действие адипонектина в различных органах отобразено в таблице 5.

Таблица 5.

Функции адипонектина в различных органах

Орган	Функции
Головной мозг	Синтез инсулина Противовоспалительное Ангиогенное Вазодилататорное Контроль энергетического гомеостаза Контроль гипоксипального нейрогенеза и синаптической пластичности Влияние на когнитивные функции
Печень	Контролирует метаболизм глюкозы и липидов Снижает глюконеогенез Повышает гликолиз и окисление ЖК Снижает накопление жиров посредством пути SIRT1-AMPK Снижает уровни инсулина в крови Снижение липогенеза
Мышцы	Увеличивает чувствительность к инсулину Усиливает окисление ЖК и обратный захват глюкозы
Сердце	Кардиопротективный эффект, опосредованный следующими механизмами: 1. Повышает экспрессию CD36 2. Повышает адсорбцию ЖК 3. Повышает транспорт глюкозы в кардиомиоциты 4. Повышает окисление ЖК
Почки	Нефропротективный эффект, защита от альбуминурии Противовоспалительный эффект Антиоксидантный эффект
Кости	Обеспечивает взаимодействие костной и жировой ткани Снижает минеральную плотность костей Стимулирует дифференцировку остеокластов

Значение адипонектина при различных патологических условиях при ожирении и ассоциированных с ним состояниях изучалось в ряде исследований за последние годы. В работе Ermakov S. et al. анализировалась связь концентраций адипонектина с развитием фибрилляции предсердий. При этом получены

достаточно противоречивые результаты, когда у мужчин повышенный уровень маркера был связан с повышенным риском развития аритмии, тогда как у женщин данной взаимосвязи не было получено [Ermakov S., 2016].

В исследовании Alatas S.E. et al. изучались уровни адипонектина и остеопопонтинина у женщин с синдромом поликистозных яичников в зависимости от наличия ожирения. Исследовано 57 больных с указанным синдромом и 57 женщин без синдрома, соответствующие группе больных по возрасту и ИМТ. Уровни адипонектина были значительно ниже у женщин с поликистозным яичником с избыточной массой тела относительно контрольной группы с нормальной массой тела, при этом уровни адипонектина не отличались у больных поликистозом яичников с ожирением от контрольной группы с избыточной массой тела [Alatats S.E., 2020].

Значение адипонектина при заболеваниях органов дыхания у пациентов с ожирением достаточно разнонаправленное: если при обструктивной болезни легких уровни данного фактора повышенные, то при бронхиальной астме описано снижение биомаркера. Так, при хронической обструктивной болезни легких наблюдается действие "парадокса ожирения", когда умеренное ожирение приводит к улучшению показателей выживаемости. При этом уровни адипонектина при хронической обструктивной болезни легких повышаются и ассоциированы с тяжестью заболевания. При бронхиальной астме наблюдается снижение уровней адипонектина, при этом уровни показателя более низкие у пациентов с астмой и ожирением, чем у пациентов с астмой без ожирения [Bianco A., 2017].

В работе Ebersole J.L. et al. анализировались уровни адипонектина в сыворотке крови и слюне пациентов в течение 48 ч после острого ИМ, а также в группе контроля. Значительно более низкие уровни адипонектина в сыворотке крови наблюдались у пациентов после ИМ. При этом, как в группе контроля, так и в группе после ИМ уровни адипонектина в сыворотке крови и слюне отрицательно коррелировали с ИМТ [Ebersole J.L., 2017].

Повышенный уровень адипонектина может свидетельствовать о более низком риске развития СД, а снижение гормона описано при ожирении, метаболическом синдроме, СД 2 типа, артериальной гипертензии и других ССЗ [Liu Z., 2018]. Такой показатель, как адипонектин, исследуется не только как фактор, ассоциированный с метаболическим риском, но также в связи с развитием гастроинтестинальных злокачественных новообразований у больных с ожирением. При этом сниженные уровни данного биомаркера были описаны как фактор риска развития рака пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы [Nagaraju G.P., 2015].

Однако значение адипонектина как благоприятного фактора прогноза не является столь однозначным. Так, в работе Zhang Y. et al. повышенный базальный уровень адипонектина у пациентов с ожирением был охарактеризован как независимый предиктор развития ревматоидного артрита. При этом пациенты, которые имели повышенные базальные уровни адипонектина и СРБ, были подвержены риску развития ревматоидного артрита практически в три раза по сравнению с контрольной группой [Zhang Y., 2020]. Действие адипонектина при остеоартрите схематически отображено на рисунке 23 [Iliia I., 2022].

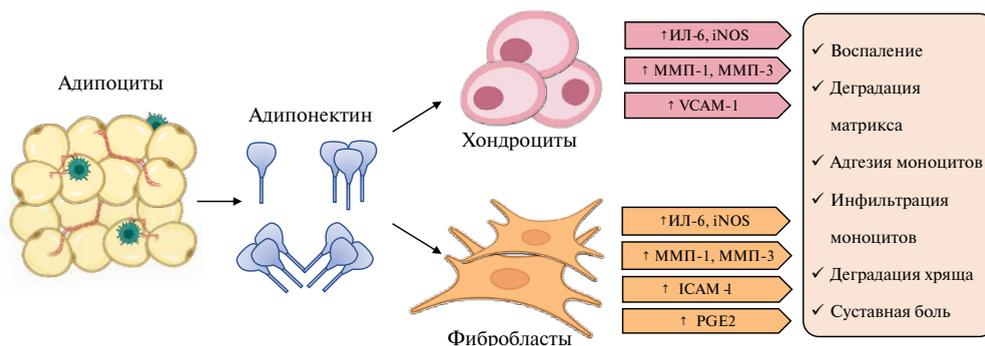


Рис. 23. Действие адипонектина на хондроциты и синовиальные фибробласты при остеоартрите

VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, PGE2 – простагландин E2

По данным Kurose S. et al., в исследовании, проведённом у 148 больных с ожирением, при анализе уровней адипонектина в сыворотке крови, наиболее высокие уровни адипонектина связаны со снижением мышечной массы и силы мышц [Kurose S., 2020].

Подводя итог стоит отметить, что адипонектин является биомаркером, по большей части, ассоциированным с более благоприятным статусом больных ожирением. В целом биомаркер, снижение которого является неблагоприятным фактором, менее удобен с практической точки зрения, чем биохимические показатели, у которых повышение связано с неблагоприятным фактором. В то же время дальнейшие комплексные исследования лептина и адипонектина в одной пробе больных с ожирением открывает возможность для получения расчетного показателя, например, соотношения лептина/адипонектина [Yin C., 2020], в котором высокие уровни лептина при низком адипонектине будут давать наиболее высокие значения, что может повысить значимость обоих маркеров. Разумеется, подобные индексы требуют серьезной клинической валидации на самых различных группах больных и здоровых людей.

4.4. Апелин

Апелин представляет собой пептид, который кодируется геном *APLN*. Примечательно, что ген кодирует преапелин, который в процессе посттрансляционных изменений образует биоактивные формы от апелина-12 до апелина-55 в зависимости от количества входящих в пептид аминокислотных остатков (Рис. 24). Наиболее значимой формой апелина считается апелин-12. Действие апелина опосредуется рецептором APJ (*APLNR*).

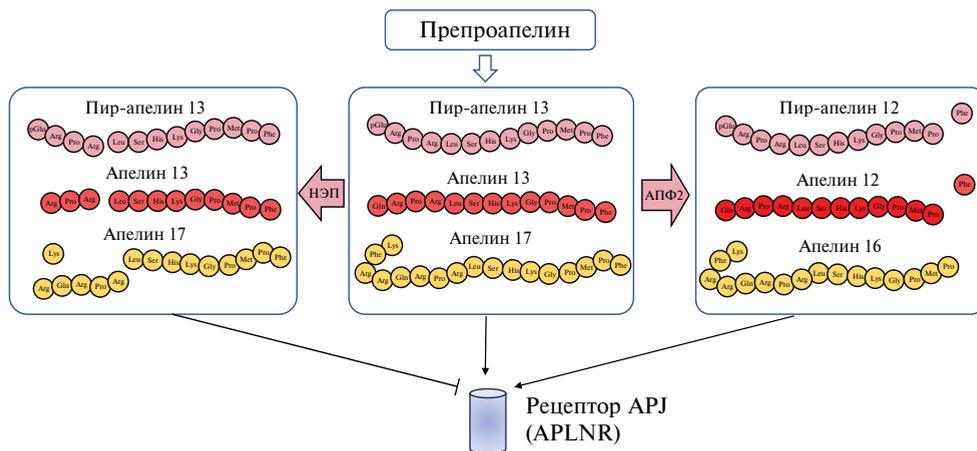


Рис. 24. Формы апелина

НЭП – нейтральная эндопептидаза, АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2, пир-апелин – пироглутамовая форма апелина

Экспрессия апелина была выявлена в сердце, легких, почках, желудочно-кишечном тракте, гипоталамусе, печени и в жировой ткани. Апелин выполняет регуляторные функции, участвуя в регуляции кровяного давления, сердечной сократимости, водно-солевого обмена, активации адренокортикотропного гормона [Ва Н.Д., 2014, El Wakeel М.А, 2018].

В настоящее время активно изучается возможность использования апелина-12 в качестве предиктора осложнений, ассоциированных с ожирением.

Так, в работе Ва Н.Д. et al., проведенной на 88 детях с различной массой тела, уровни апелина-12 у детей женского пола с ожирением были статистически значимо выше (средняя концентрация в сыворотке крови составила $1,19 \pm 0,57$ нг/мл), чем у девочек без ожирения (среднее – $0,84 \pm 0,28$ нг/мл), при этом были выявлены корреляции данного фактора с инсулином и уровнем ТГ, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о патогенетической роли апелина в развитии детского ожирения [Ва Н.Д., 2014].

В работе Wakeel М.А. et al, уровни апелина-12 анализировались в сыворотке крови 50 детей с ожирением и у 31 здоровых детей. В данном исследовании уровни биомаркера также были статистически значимо выше в группе детей с ожирением, причем независимо от пола – $2,53 \pm 0,54$ нг/мл, по сравнению со здоровой группой контроля – $1,1 \pm 0,43$ нг/мл. Сывороточные уровни апелина-12 положи-

тельно коррелировали с уровнями общего ХС, ТГ, глюкозы и индекса НОМА-IR [El Wakeel M.A., 2018].

В исследовании, проведенном Yin C. et al., было проведено комплексное исследование адипокинов, включая апелин-12 у 138 детей, среди которых у 100 был повышенный ИМТ. Согласно полученным авторами результатам, дети с ожирением, осложненным метаболическим синдромом, имели более высокие уровни апелина-12 в сыворотке крови ($2,19 \pm 0,91$ нг/мл), чем дети с ожирением, но без метаболического синдрома ($1,66 \pm 0,82$ нг/мл). Примечательно, что уровни адипонектина и лептина в данном исследовании не отличались в зависимости от наличия метаболического синдрома, тогда как их соотношение (лептин/адипонектин) было значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом, чем у больных с ожирением без данного осложнения [Yin C., 2020].

В исследовании Zaki M. et al. анализировалась достаточно большая группа взрослых женщин – 200 с ожирением и 200 без ожирения, соответствующего возраста. У этих пациенток в сыворотке крови определялись уровни апелина и лептина. Уровни апелина у женщин с ожирением были статистически значимо выше (средняя концентрация 369 ± 25 пг/мл) в сравнении с женщинами без ожирения (272 ± 20 пг/мл). Также уровни апелина коррелировали с общим ХС, ЛНП, ТГ, инсулином, индексом НОМА-IR [Zaki M., 2017].

В исследовании, проведенном Листопад О.В. и др., уровни апелина были проанализированы в плазме крови 93 больных с абдоминальным ожирением и у 21 человек с нормальной окружностью тела. Так, медиана концентраций биомаркера у больных составила 0,7 (интерквартильный интервал 0,42-0,72) нг/мл и была выше, чем у здоровых людей – 0,55 (0,42-0,72). Интересно, что уровни маркера коррелировали со структурными изменениями сердца: выявлено наличие статистически значимых отрицательных корреляционных связей между уровнем апелина и продольным размером левого желудочка, индексом объема левого предсердия, продольным размером правого предсердия, объемом правого предсердия, площадью правого предсердия, базальным размером правого желудочка, продольным размером правого желудочка, однако связи были достаточно слабыми [Листопад О.В., 2015].

Таким образом, апелин-12 представляет интерес как адипокин, связанный с развитием кардиологических осложнений, а также в качестве потенциального биомаркера детского ожирения.

4.5. Липокалин-2

Липокалин-2 представляет собой секреторный гликопротеин молекулярной массой 25 кДа, который кодируется геном *LCN2* (Рис. 25).

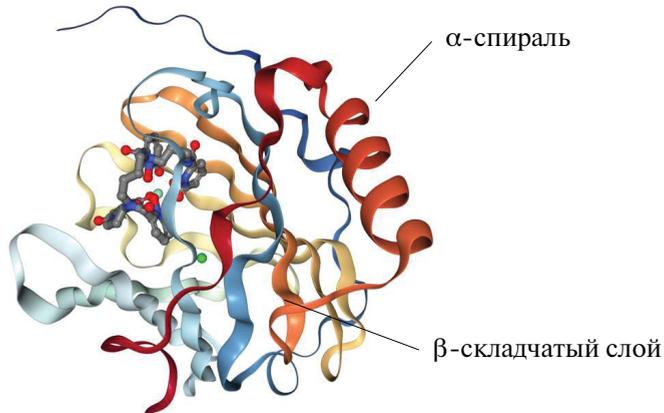


Рис. 25. Липокалин-2 [SinoBiological Database]

Изначально липокалин-2 был идентифицирован в клетках почек мышей и в нейтрофильных гранулах человека. Липокалин участвует в транспорте малых гидрофобных молекул, таких как стероидные гормоны, ЖК, ретинол, простагландины и т.д. Липокалин-2 секретируется адипоцитами в ответ на воспаление, оказывая протективный эффект против развития метаболической дисфункции. Циркулирующие уровни липокалина-2 можно рассматривать как биомаркер ожирения и ассоциированных с ним метаболических заболеваний. Воспалительные стимулы, инсулин и нутриенты индуцируют экспрессию липокалина-2 посредством пути NF- κ B [Ren Y., 2022].

В исследовании Шулькиной С.Г. и др. уровни липокалина-2 исследовались в сыворотке крови 38 пациентов с артериальной гипертензией I-II степени и ожирением в сравнении с группой из 15 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту. При этом повышенные уровни липокалина-2 были связаны с поражением канальца нефрона у больных неосложненной артериальной гипертензией [Шулькина С.Г., 2016].

В работе Rashad N.M. et al. исследовалась экспрессия циркулирующего липокалина методом ПЦР и сывороточные концентрации биомаркера методом иммуноферментного анализа в группе из 188 женщин с ожирением и у 180 женщин контрольной группы с нормальной массой тела. Согласно полученным авторами данного исследования результатам, наиболее высокая экспрессия и сывороточные уровни ($79,0 \pm 8,6$ нг/мл) были зарегистрированы у женщин с ожирением по сравнению с группой контроля ($34,8 \pm 3,0$ нг/мл), при этом биомаркер служил предиктором развития нарушенной толерантности к глюкозе и развитию СД 2 типа [Rashad N.M., 2017].

Липокалин-2 является новым и достаточно малоизученным адипокином. Примечательно что несмотря на протективный физиологический эффект липо-

калина-2, в патологических условиях есть тенденция к его гиперсекреции, что может отражать процессы декомпенсации при ожирении с поражением почек и нарушением метаболизма глюкозы.

4.6. Висфатин

Висфатин – белок, состоящий из двух мономеров, каждый из которых включает 491 аминокислотный остаток, кодируется геном *NAMPT* (Рис. 26).

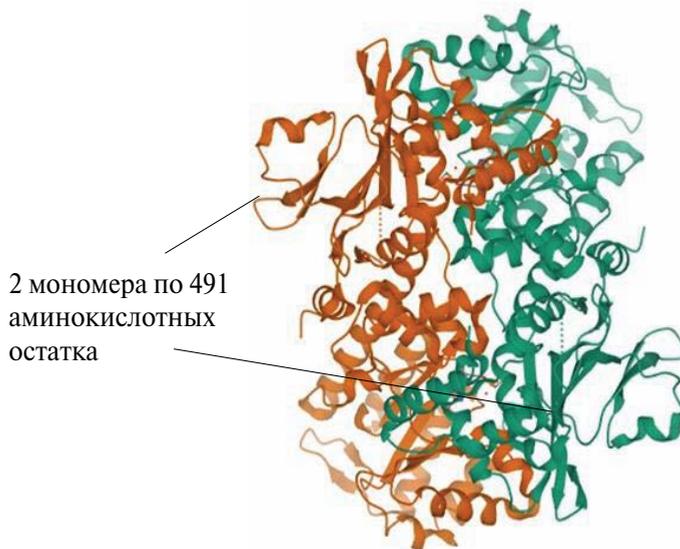


Рис. 26. Трехмерная структура молекулы висфатина [RCSB Protein Data Bank]

Данный биомаркер экспрессируется главным образом в висцеральной жировой ткани, и его секреция повышена при ожирении. Висфатин действует как аутокринный, паракринный и эндокринный медиатор, участвующий в регуляции ряда физиологических функций, таких как клеточная пролиферация, метаболизм глюкозы и липидов [Himani K., 2019]. Уровни висфатина связаны с инсулинорезистентностью, что может свидетельствовать о роли этого соединения в развитии метаболического синдрома, а также как фактора, связанного с кардиометаболическим риском [Erten M., 2021].

По данным работы Elkabany Z.A et al., предлагается рассматривать висфатин как неинвазивный биомаркер НАЖБ у детей и подростков с ожирением. В проведенное ими исследование было включено 80 детей и подростков с ожирением и 40 здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту в качестве контрольной группы для расчета референсных концентраций висфатина. Согласно полученным результатам, уровни висфатина в сыворотке крови были статистически значимо выше у пациентов с ожирением (медиана 27,5 нг/мл), в сравнении с группой здорового контроля без ожирения (3,5 нг/мл). Среди пациентов с ожирением наиболее высокие уровни биомаркера были характерны для груп-

пы НАЖБП – медиана 32 нг/мл. Примечательно, что уровни висфатина также коррелировали с выраженностью фиброза и стеатоза печени, а логистический регрессионный анализ выявил, что висфатин является независимым предиктором НАЖБП у детей и подростков с соотношением шансов 4,18 [3,16-7,18]. Проведенный ROC-анализ позволил получить пороговое значение равное 18 нг/мл, позволяющее дифференцировать наличие НАЖБП у больных с ожирением с диагностической чувствительностью 83,9% и специфичностью 81,4% [Elkabany Z.A., 2020].

В работе Naz S. et al. анализировались сывороточные уровни висфатина у больных с ИБС с ожирением и с нормальной массой тела. Так, медиана концентрации биомаркера у пациентов с ожирением составила 9,05 нг/мл, тогда как у пациентов без ожирения была статистически значимо ниже – 3,9 нг/мл. Также в этой работе анализировались уровни ИЛ-6, который показал даже большие различия – 12,8 пг/мл против 0,6 пг/мл [Naz S., 2017].

Интересные данные были получены Radzicka-Mularczyk S. et al., исследовавших концентрации висфатина в сыворотке крови 210 беременных женщин, у 156 из которых был диагностирован гестационный СД. Уровни висфатина в сыворотке крови больных зависели от выраженности ожирения, а также коррелировали с гликированным гемоглобином и снижались в процессе терапии инсулином [Radzicka-Mularczyk S., 2021].

В работе Alnowihi S.M. et al., анализировались уровни висфатина в сыворотке крови пациенток в зависимости от ИМТ и их связь с половыми гормонами. В данном исследовании участвовало 85 женщин, разделенных на группу с ожирением, группу с избыточной массой тела и группу с нормальной массой тела. Так, уровни биомаркера у женщин с ожирением были значимо выше (среднее 32,6 нг/мл) относительно контрольной группы с нормальной массой тела (11,4 нг/мл). При этом уровни висфатина положительно коррелировали с окружностью талии, ИМТ, уровнем инсулина и ЛНП. Примечательно, что у женщин с ожирением наблюдалось снижение эстрадиола, лютеинизирующего гормона и глобулина, связывающего половые гормоны. По мнению авторов исследования, гиперсекреция висфатина у женщин с ожирением может быть одним из компенсаторных механизмов на ранних стадиях развития дисбаланса половых гормонов [Alnowihi S.M., 2020].

Таким образом, висфатин является потенциальным биомаркером, связанным с поражением печени, репродуктивной системы, а также выраженностью воспалительных и метаболических нарушений при ожирении.

4.7 Оментин-1

Оментин-1 (интелектин-1) представляет собой гликопротеин, состоящий из 295 аминокислотных остатков и связанных олигосахаридов, относящийся к группе адипокинов [Zengi S., 2019]. Трехмерная структура молекулы представлена на рисунке 27.

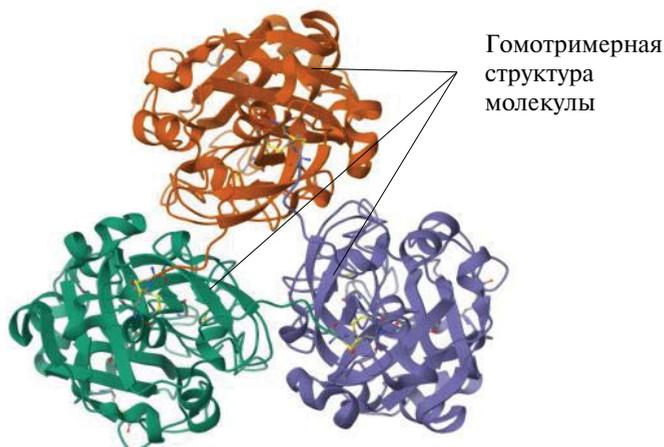


Рис. 27. Молекулярная структура оментина-1 [RCSB Protein Data Bank]

Оментин-1 синтезируется в стромально-сосудистых клетках жировой ткани и проявляет свойства антиоксиданта и противовоспалительного фактора [Подзолков В.И., 2019]. Предполагается, что оментин-1 играет важную роль в эндотелиальной функции, при этом существует связь низких уровней биомаркера с ИБС, ригидностью артерий и каротидным атеросклерозом у больных с ожирением. Описана обратная корреляция между уровнями оментина-1 и уровнем инсулина натощак, а также индексом инсулинорезистентности [Cimen A.R., 2017].

В исследовании Tao S. et al., было показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрации оментина-1 в сыворотке крови были статистически значимо ниже, чем в группе больных с синусовым ритмом, при этом в группе больных с фибрилляцией предсердий наиболее низкие уровни адипокина были характерны для больных с постоянной формой фибрилляции предсердий [Tao S., 2016].

Согласно данным, полученным Himani K. et al. при исследовании 220 детей с ожирением, низкие уровни циркулирующего ИЛ-10 и оментина-1 при высокой концентрации висфатина ассоциированы с повышенным количеством метаболических факторов риска [Himani K., 2019].

В работе Zengi S. et al., уровни оментина-1 анализировались у 48 детей с ожирением и 39 здоровых детей. При этом концентрации показателя у детей с ожирением ($14,05 \pm 4,92$ нг/мл) по сравнению со здоровым контролем ($23,83 \pm 7,72$ нг/мл) были статистически значимо ниже. Корреляционный анализ показал,

что для уровней оментина-1 характерна обратная связь с уровнем ТГ, общего ХС, FT4, инсулина, весом тела, окружностью талии и ИМТ [Zengi S., 2019].

Оментин-1 также является потенциально благоприятным фактором прогноза 1-летней выживаемости у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Полученные на когорте из 303 пациентов с инсультом данные свидетельствуют, что больные, умершие в первый год после инсульта, имели более низкие концентрации оментина-1 (медиана 41,5 нг/мл) по сравнению с теми, кто прожил больше года (55,7 нг/мл) [Xu Y., 2020].

В работе Драгановой А.С. и др. оментин-1 исследовался в группе из 104 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших коронарное вмешательство, 38 пациентов без ИБС и у 80 больных со стабильным течением ИБС. Согласно полученным данным, в группе больных с ИБС уровни оментина-1 были наиболее низкими у больных с многососудистым поражением коронарных артерий, а также у больных с повышенным ИМТ [Драганова А.С., 2019].

Оментин-1 как и адипонектин является маркером демонстрирующим обратную зависимость с выраженностью ассоциированных с ожирением осложнений и заболеваний. Одним из возможностей комплексного подхода является анализ соотношения висфатина (неблагоприятный фактор) и оментина-1 (благоприятный фактор).

4.8. Резистин

Резистин представляет собой богатый цистеином пептид, молекулярной массой 12,5 кДа, кодирующийся геном *RETN* и состоящий из 108 аминокислотных остатков в форме препропептида и 92 аминокислотных остатков в зрелой циркулирующей форме (Рис. 28).

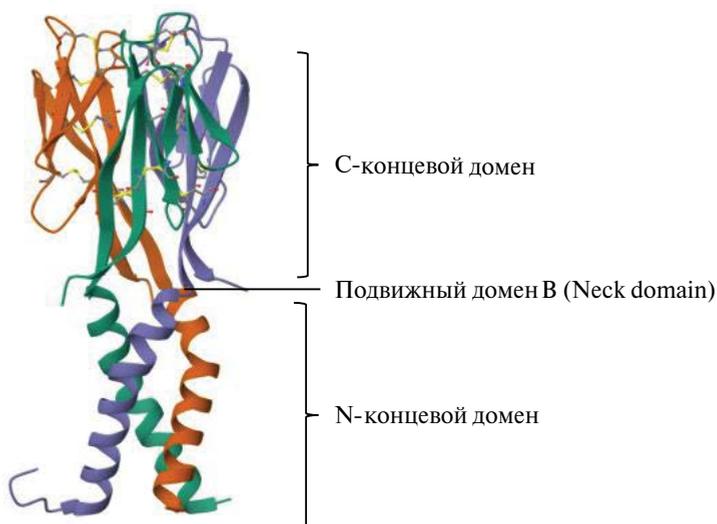


Рис. 28. Трехмерная структура резистина [RCSB Protein Data Bank]

Название резистина связано с его способностью индуцировать инсулинорезистентность, показанную в экспериментах. Предполагается, что резистин является молекулярным фактором, связывающим ожирение и СД [Ren Y., 2022].

Резистин принадлежит к так называемой группе FIZZ-молекул (обнаруженных в зоне воспаления „found in inflammatory zone) [Щербак С.Г., 2021]. В человеческом организме резистин экспрессируется главным образом периферическими мононуклеарными клетками и макрофагами. При этом экспрессия резистина иммунными клетками человека индуцируется большим количеством провоспалительных стимулов, включая ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β . В то же время связь между уровнями резистина в сыворотке крови человека и метаболическими заболеваниями в настоящее время является спорным вопросом. На данный момент резистин рассматривается как фактор, способный повышать резистентность к инсулину и вызывать воспалительную реакцию при ожирении [Ren Y., 2022].

Существуют данные, свидетельствующие о влиянии резистина на процесс синтеза провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию воспалительной реакции, что в комплексе с провоцированием инсулинорезистентности способствует развитию кардиометаболических осложнений [Melone M., 2012].

В работе отечественных исследователей была получена корреляционная зависимость между концентрацией резистина в сыворотке крови подростков с ожирением и цифрами АД [Леженко Г.А., 2012].

В исследовании, проведенном Гуссаовой С.С. и др., у 69 больных с ожирением выраженных степеней определялись сывороточные концентрации резистина. Так, у пациентов со сверхожирением была выявлена корреляционная связь между ИМТ и уровнями резистина в сыворотке крови ($r_s=0,629$ $p=0,002$). При этом у больных со сверхожирением была выявлена отрицательная связь уровней резистина со скоростью клубочковой фильтрации ($R_s=-0,435$, $p=0,043$). У больных с ожирением и инсулинорезистентностью также была выявлена взаимосвязь сывороточного уровня резистина с ИМТ ($r_s=0,515$ $p=0,014$). Полученные результаты, по мнению авторов исследования, могут свидетельствовать о наличии сложных механизмов участия резистина в формировании дисфункции почек при ожирении и требуют дальнейшего изучения [Гуссаова С.С., 2019].

В работе Montazerifar F. et al. был проведен анализ сывороточных уровней резистина и лептина у 40 пациентов с ИБС и в контрольной группе из практически здоровых людей соответствующего возраста. Авторами исследования выявлена положительная корреляция между уровнями резистина в сыворотке крови и ИМТ [Montazerifar F., 2016].

Метаанализ, выполненный Zhang Y. et al. на основании 15 исследований, проведенных с 2003 по 2014 гг., показал, что повышенные уровни резистина в сыворотке крови коррелируют с развитием артериальной гипертензии, однако остается неясным, влияют ли высокие уровни данного фактора на развитие гипертензии, или повышенное АД индуцирует экспрессию резистина [Zhang Y., 2017].

В исследовании Kollari E. et al. было показано, что сывороточные уровни резистина являются независимым фактором, связанным с развитием микроваскулярных нарушений у пациентов с СД 1 типа [Kollari E., 2022].

Несмотря на то, что роль резистина в патогенезе ожирения весьма значительна, применение его в качестве биомаркера исследовалось недостаточно и требует дальнейших исследований.

4.9. Хемерин

Хемерин С (Chemerin) является белком массой 14 кДа, который обильно экспрессируется белой жировой тканью и кодируется геном *RARRES2* (Рис. 29).

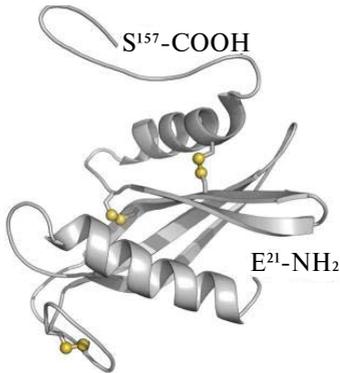


Рис. 29. Структура хемерина [Fischer T.F. Et al., 2022]

Под действием сериновых протеаз прохемерин превращается в активную форму – хемерин (Рис. 30), которая, связываясь с рецептором CMKLR1, участвует в паракринной и аутокринной передаче сигналов, отвечающих за дифференцировку адипоцитов, а также в регуляции обмена липидов и углеводов [Helfer G., 2018].

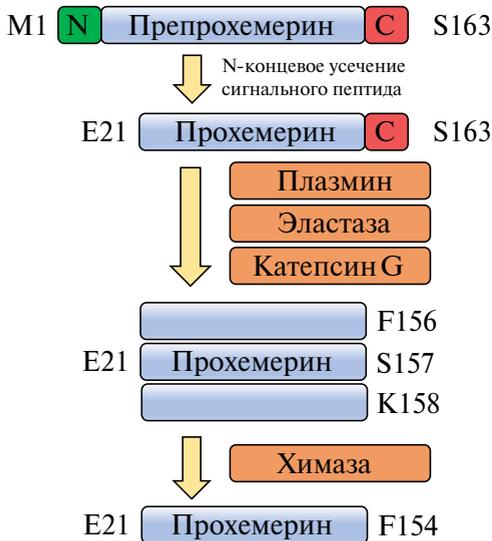


Рис. 30. Процессинг хемерина из препрохемерина

Основное количество хемерина экспрессируется в жировой ткани. К эффектам данного соединения можно отнести различные метаболические эффекты, участие в воспалительном ответе, а также в процессах адгезии [Li Y, 2020].

Уровни хемерина повышаются системно и в адипоцитах пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Действие хемерина опосредованно рецептором CMKLR1, через который осуществляется регуляция дифференцировки адипоцитов. Также хемерин рекрутирует циркулирующие плазматические дендритные клетки в висцеральную жировую ткань, запуская процессы врожденного иммунного ответа и приводя к развитию воспаления в жировой ткани при ожирении. Помимо этого, хемерин может связываться с рецептором CCRL2, который приводит к инфильтрации макрофагов в жировую ткань, что приводит к ускорению развития ожирения и его метаболических осложнений. Таким образом, повышенный уровень хемерина играет критическую роль в патогенезе ожирения [Ren Y., 2022, Catalan V., 2013].

Согласно данным исследования уровней хемерина, проведенного Rowicka G. et al. у 62 детей с ожирением и 21 здоровых детей с нормальной массой тела, была получена корреляция уровней биомаркера с СРБ, что трактуется авторами исследования как возможное участие хемерина в процессе ассоциированного с ожирением воспаления [Rowicka G., 2020].

По данным El-Deeb T.S. et al., концентрации хемерина в исследовании, проведенном у 71 пациента с СД 2 типа с различной массой тела, положительно коррелировали с ИМТ, индексом инсулинорезистентности, концентрациями СРБ и IL-6, что свидетельствует о связи патогенетических механизмов ожирения, воспалительных процессов и СД. В целом уровни хемерина были статистически значимо выше в группе больных с СД (361 ± 195) относительно контрольной группы (221 ± 52 нг/мл), однако не проявили достоверных различий между группами с ожирением и без него [El-Deeb T.S., 2018].

Хемерин является достаточно новым адипокином, а его вовлеченность в патогенетические звенья ожирения позволяет рассматривать его как представляющий интерес биомаркер.

4.10. Програнулин

Програнулин (PGRN) представляет собой гликопротеин массой 88 кДа, являющийся предшественником гранулина (эпителина). Структура програнулина представлена на рисунке 31.

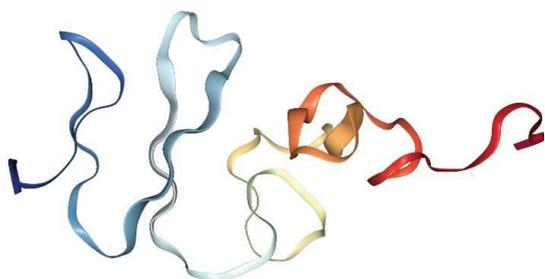


Рис. 31. Трехмерная структура програнулина [SinoBiological database]

Данное соединение экспрессируется в различных типах клеток, включая эпителиальные клетки, фибробласты, миелогенные клетки и адипоциты. Програнулин может напрямую связываться с рецепторами TNFR α и тем самым предотвращать связывание ФНО- α и его рецептора. Програнулин является ключевым адипокином, который опосредует развитие ожирения и инсулинорезистентности через активацию ИЛ-6 в жировой ткани. Циркулирующие уровни програнулина более высокие у пациентов с ожирением, коморбидным с инсулинорезистентностью или СД 2 типа. Экспрессия програнулина индуцируется в процессе дифференцировки адипоцитов и провоцируется классическими провоспалительными стимулами [Ren Y., 2022, Schmind 2020, Li H., 2020].

4.11. Ретинол-связывающий белок-4

Ретинол-связывающий белок-4 (RBP-4) представляет собой белок массой 21 кДа, специфически транспортирующий ретинол в кровотоке и продуцирующийся главным образом печенью и жировой тканью (Рис. 32).

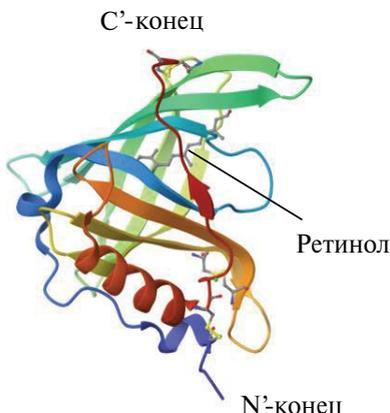


Рис. 32. Структура RBP-4 [RCSB Protein Data Bank]

Повышенные уровни RBP4 в сыворотке крови ассоциированы с инсулинорезистентностью и положительно коррелируют с ИМТ и маркерами воспаления. Предполагается, что RBP4 провоцирует в жировой ткани воспаление и липолиз, приводя к развитию индуцированной ожирением инсулинорезистентности и печеночному стеатозу [Ren Y., 2022, Kikicarslan M., 2020].

4.12. WISP1

Wnt-индуцируемый белок сигнального пути первого типа (WISP1, Wingless-type (Wnt)-inducible signaling pathway protein-1) представляет собой белок клеточного матрикса, играющий важную роль в клеточной адгезии, миграции, дифференцировке, пролиферации и развитии клетки. WISP1 экспрессируется в различных тканях и клетках, включая остеобласты, миоциты, гепатоциты, нервные клетки, миоциты и, как показано в последние годы, в адипоцитах. Циркулирующие уровни WISP1 повышены у пациентов с ожирением и позитивно коррелируют с висцеральным ожирением, индексом массы тела и силой системной

воспалительной реакции. В свою очередь, потеря веса приводит к снижению циркулирующих уровней WISP1. Примечательно, что циркулирующие уровни WISP1 коррелировали с их экспрессией в жировой ткани, что свидетельствует о важном значении жировой ткани в его продукции, при этом не было выявлено связи с экспрессией данного фактора в печени. Продуцируемый адипоцитами WISP1 оказывает провоспалительное действие посредством активации макрофагов, а также приводит к развитию стеатоза печени и инсулинорезистентности [Ren Y., 2022, Barchetta, 2017, Murahovschi V., 2015].

4.13. БСЖК4 (FABP4)

Белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4, БСЖК4) представляет собой протеин молекулярной массой 14,6 кДА, относящийся к семейству БСЖК (FABP). Трехмерная структура данного соединения представлена на рисунке 33.

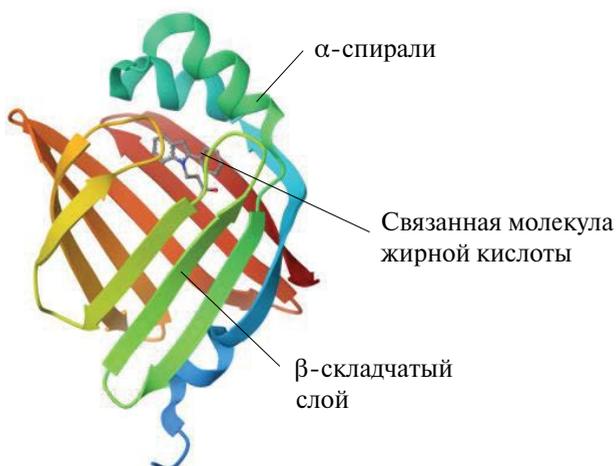


Рис. 33. Трехмерная структура БСЖК4 [RCSB Protein Data Bank]

Наиболее высокий уровень экспрессии данного фактора характерен для адипоцитов, что позволяет отнести его к группе адипокинов. Повышенные концентрации FABP4 могут быть ассоциированы с ожирением, инсулинорезистентностью, СД и сердечно-сосудистыми нарушениями [Karakas S.E., 2009, Terra X., 2020].

Данный фактор экспрессируется в жировой ткани и служит в качестве внутриклеточного шаперона для поступающих свободных ЖК, их хранения и выведения. БСЖК4 является одним из самых обильно присутствующих цитоплазматических белков в адипоцитах и может секретироваться ими в значительных количествах. Секреция БСЖК4 адипоцитами регулируется липолитическими и лизосомальными молекулярными механизмами. Повышенные уровни БСЖК4 являются биомаркерами ожирения, инсулинорезистентности, СД 2 типа и ССЗ. Как адипокин, БСЖК4 стимулирует продукцию глюкозы в печени, увеличивает секрецию инсулина, провоцируя развитие инсулинорези-

стентности и гипергликемии. Помимо участия в метаболизме липидов, БСЖК4 провоцирует иммунный ответ и воспалительную реакцию в жировой ткани [Ren Y., 2022, Trojnar M., 2019, Nakamura R., 2017]. Из всех членов семейства БСЖК именно БСЖК4 наиболее широко распространен в человеческом организме, и для него характерна наиболее высокая экспрессия такими тканями, как жировая, особенно у пациентов с ожирением [Li H., 2020].

В исследовании Karakas S.E. et al., уровни БСЖК4 были проанализированы в группе из 36 женщин с избыточной массой тела, при этом кровь бралась ежедневно в ходе проведения 5-часового теста на толерантность к глюкозе. По данным проведенного исследования, уровни БСЖК4, взятые натощак, показали себя в качестве чувствительного фактора метаболического риска [Karakas S.E., 2009].

В литературе имеются данные о связи БСЖК4 с хронической воспалительной реакцией. Так, в исследовании, проведенном Terra X., et al., циркулирующие уровни БСЖК4, проанализированные в крови 81 женщины с различной массой тела, коррелировали не только с ИМТ, но и с уровнями СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α [Terra X., 2011].

БСЖК4 является хорошо известным показателем, относящимся к группе кардиомаркеров. Его применение в качестве биомаркера, связанного с ожирением и его осложнениями, изучено в меньшей степени и требует дополнительных исследований.

4.14. Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (С)

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) представляет собой гликопротеин с молекулярным весом 45 кДа, относящийся к суперсемейству сериновых ингибиторов протеаз, кодирующийся геном *SERPINE1* (Рис. 34). PAI-1 экспрессируется различными клетками, включая эндотелиальные клетки, адипоциты, гепатоциты, макрофаги, гладкомышечные клетки.

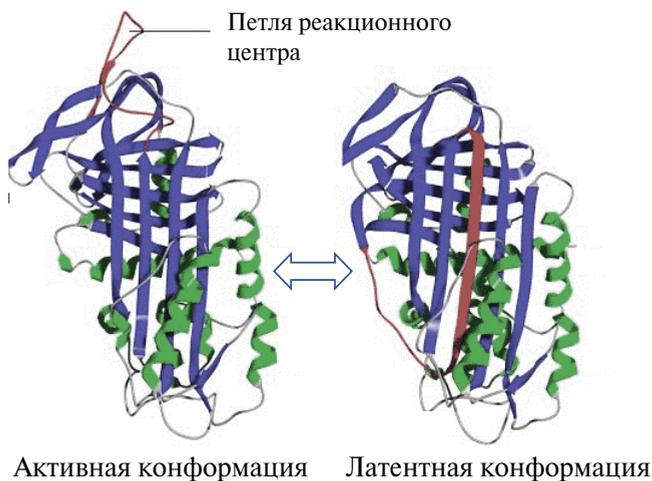


Рис. 34. Трехмерная структура молекулы PAI-1 [RCSB Protein Data Bank]

Данный фактор является первичным регулятором фибринолиза посредством быстрого ингибирования тканевого активатора плазминогена (tPA) и урокиназного активатора плазминогена (uPA). Повышение циркулирующих уровней PAI-1 ассоциировано с ожирением, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Основным источником PAI-1 при ожирении являются адипоциты, преадипоциты и макрофаги, которые могут продуцировать данный фактор, приводя к его гиперсекреции при ожирении (Рис. 35).

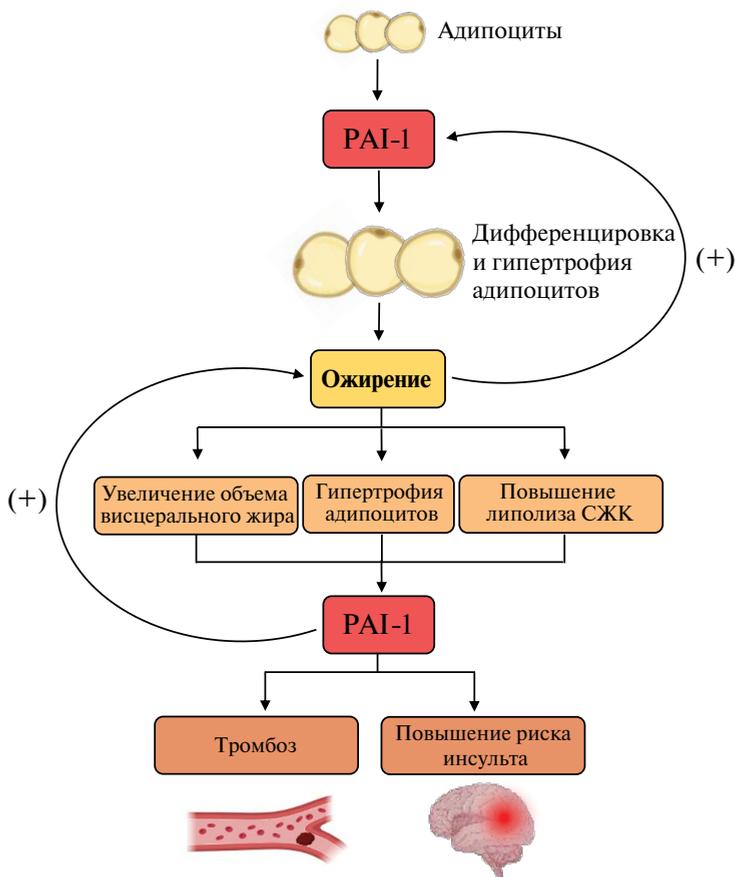


Рис. 35. Участие PAI-1 в развитии тромбоза при ожирении

ФНО- α и ИЛ-6 способны стимулировать экспрессию PAI-1 в жировой ткани и адипоцитах посредством молекулярного механизма NF- κ B, что свидетельствует о близкой взаимосвязи между PAI-1 и ассоциированным с ожирением воспалением [Ugano T., 2019, Ren Y., 2022, Kaji H., 2016]. Так, PAI-1 продемонстрировал свойства независимого фактора риска метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

Также существуют свидетельства о связи повышенных концентраций PAI-1 с развитием дислипидемий у пациентов с ожирением [Somodi S., 2018]. Так Somodi S. et al. в исследовании, проведенном у 50 больных с ожирением

и у 33 лиц контрольной группы без ожирения, была выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнями PAI-1 в плазме крови и уровнями больших и промежуточных субфракций ЛВП, что, по мнению авторов, свидетельствует о связи между PAI-1 и метаболизмом липидов при ожирении.

Повышение уровней PAI-1 в плазме крови у пациентов с ожирением может лежать в основе тромботических событий, таким образом, данный фактор может быть связующим звеном между ожирением и инсультом [Chen R., 2017].

Адиipoциты повышают секрецию PAI-1, который способствует их дифференцировке, гипертрофии и ожирению. Ожирение, в свою очередь, способствует повышению секреции PAI-1. Так, ожирение приводит к гипертрофии адипоцитов, повышению количества висцерального жира, усилению процессов липолиза, что способствует гиперэкспрессии PAI-1, тем самым замыкая патологический "порочный круг". Гиперсекреция данного фактора уже приводит к тромбозам и увеличению риска инсульта [Chen R., 2017].

Таким образом, PAI-1 является перспективным адипокином, позволяющим оценить связь между ожирением и тромботическими осложнениями, а также риском развития инсульта.

4.15. MCP-1

MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) – белок-хемоаттрактант моноцитов 1 типа или моноцитарный хемотаксический белок 1 типа – является хемокином с молекулярным весом 11 кДа, который рекрутирует циркулирующие моноциты и Т-лимфоциты в ткани посредством связывания с рецептором CCR2. Структура MCP-1 представлена на рисунке 36.

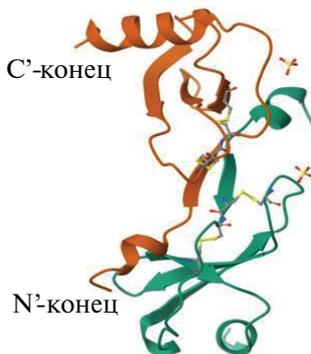


Рис. 36. Трехмерная структура MCP-1 [RCSB Protein Data Bank]

MCP-1 продуцируется как адипоцитами, так и стромально-сосудистыми клетками. Показано значение MCP-1 в активации инфильтрации макрофагов в жировую ткань при ожирении, что приводит к развитию ассоциированного с ожирением воспаления и метаболических нарушений. Примечательно, что при ожирении, помимо жировой ткани, инфильтрация макрофагов может затрагивать скелетные мышцы [Patsouris D., 2014, Ren Y., 2022].

Главным источником повышения MCP-1 в плазме крови является жировая ткань. Гиперсекреция данного фактора способствует ангиогенному действию

на эндотелиоциты, что в нормальных условиях способствует процессу заживления ран. Избыточная жировая ткань, в которой синтезируется данный хемокин является источником его повышенных концентраций в кровотоке. В патологических условиях МСР-1 вместе с лептином, ИЛ-6 и ФНО- α способствует снижению адипонектина, выполняя, таким образом, провоспалительную функцию. Воздействие МСР-1 на эндотелиальные клетки активирует молекулы адгезии, что, в свою очередь, приводит к усилению миграции и пролиферации лейкоцитов, и в конечном счете росту атерогенного и тромбоэмболического потенциала. Таким образом, действие МСР-1 достаточно многофакторно, при этом можно выделить следующие эффекты в зависимости от клеточных мишеней: ангиогенное действие на эндотелиоциты, снижение чувствительности к инсулину адипоцитов, снижение выработки адипонектина [Kwaifa I.K., 2020].

Подводя итог, следует отметить, что МСР-1 может стать фактором, позволяющим оценивать воздействие избыточной жировой ткани на клеточное микроокружение жировой ткани и сосудов, а также рассматриваться как фактор риска тромботических осложнений и атерогенеза.

ГЛАВА. 5. БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

5.1. Интерлейкины

Интерлейкины – группа цитокинов, регулирующих работу иммунной системы, которые секретируются как лейкоцитами, так и клетками различных тканей. Данная группа соединений исследуется достаточно давно, и хоть применение цитокинов в качестве биомаркеров ограничено их низкой специфичностью, остается научный и прикладной потенциал их исследования в качестве факторов, характеризующих ассоциированные с тем или иным заболеванием воспалительные процессы, а также представляющим интерес в качестве факторов прогноза [Ibrahim M.M., 2010, Гусова З.Р., 2014, Тимофеев Ю.С., 2023]. На рисунке 37 представлены трехмерные модели молекул некоторых интерлейкинов, наиболее изученных и доступных ввиду наличия широкого спектра аналитических тест-систем.

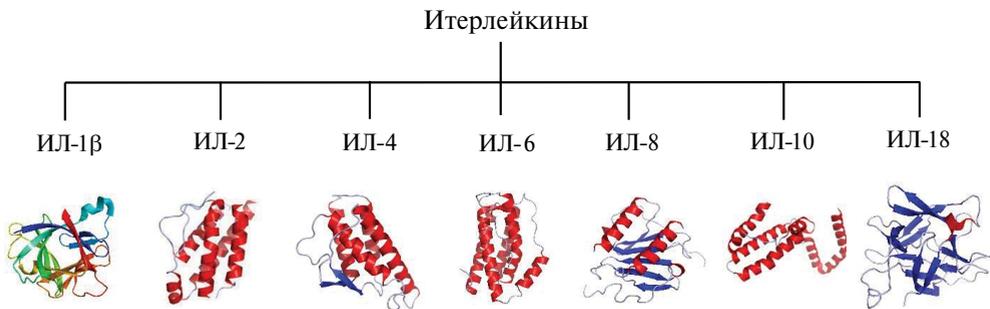


Рис. 37. Трехмерные модели молекул наиболее изученных цитокинов [RSCB Protein Data Bank]

Одним из самых исследованных интерлейкинов является ИЛ-6. Его повышение при ожирении является давно известным фактом, однако степень этого повышения может варьировать в зависимости от наличия осложнений и развития других заболеваний, включая поражение ЦНС и репродуктивной системы. Действие ИЛ-6 достаточно многофакторно:

- Проатерогенное: увеличивает сосудистое воспаление
- Продиабетическое: снижает передачу сигнала от инсулина
- Регулятор продукции СРБ в печени
- ИЛ-6 повышается при абдоминальном ожирении, при этом около 30% ИЛ-6 продуцируется жировой тканью.

Так, в рандомизированном исследовании, которое проводилось Vandebergh M. et al. на обширной группе, включающей 14802 больных рассеянным склерозом и 26703 человек в контрольной группе, анализировалась связь ИЛ-6 с ИМТ и течением заболевания. При этом, согласно полученным авторами результатам, при генетически обусловленных формах повышения ИМТ наблюдалась достоверная ассоциация с гиперэкспрессией ИЛ-6 и развитием рассеянного склероза [Vandebergh M., 2020].

Анализ уровней ИЛ-6 в плазме крови проводился Alissa E.M. et al. у 164 женщин с центральным ожирением и поликистозом яичников. Полученные в исследовании концентрации ИЛ-6 были значительно выше у пациенток с ожирением, чем у женщин с нормальным весом как в группе поликистоза яичников, так и в группе контроля. Авторами предполагается, что поликистоз яичников, ассоциированный с центральным ожирением, усиливает влияние провоспалительных факторов [Alissa E.M., 2020].

Интересные данные были получены Arnardottir E.S. et al. при анализе связи провоспалительных факторов у 454 человек с СОАС. Так, степень тяжести апноэ во сне была независимым предиктором уровней СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови, при этом данная закономерность была характерна только для пациентов с ожирением [Arnardottir E.S., 2012].

Интерлейкины являются одним из ключевых звеньев между ожирением и развитием сопутствующего остеоартрита. Адипоциты и макрофаги, продуцирующие провоспалительные цитокины, приводят к развитию хронической системной воспалительной реакции, в свою очередь, провоцирующей остеоартрит. Так, ИЛ-1, продуцирующийся в том числе и адипоцитами, индуцирует хондроциты и синовиальные клетки, которые начинают продуцировать ММП, простогландины, циклооксигеназу 2 типа и NO. ИЛ-6, взаимодействуя с другими провоспалительными цитокинами, воздействует на суставные хрящи, стимулируя продукцию коллагена II типа [Wang T., 2018].

Менее изученным интерлейкином является ИЛ-12. В исследовании, проведенном Suárez-Álvarez K. et al., в сыворотке крови женщин с ожирением были повышенные уровни ИЛ-12 относительно лиц с нормальной массой тела, при этом была выявлена связь концентраций данного цитокина с маркерами воспаления низкой интенсивности и маркерами ожирения, включая ФНО- α , процентным содержанием жира в организме, повышенной концентрацией глюкозы и уровнем ТГ [Suarez-Alvarez K., 2013].

В работе Kim M. et al. проводился анализ сывороточных концентраций ИЛ-12 в зависимости от фенотипа ожирения: сравнивалось метаболически здоровое (72 пациента) и метаболически нездоровое ожирение (45 пациентов). Примечательно, что уровни ИЛ-12 были достоверно снижены при метаболически нездоровом ожирении, что может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии данного фенотипа на иммунную систему пациентов [Kim M., 2017].

Также описана связь ИЛ-12 с НАЖБП, являющейся частым осложнением при ожирении, более того – уровни цитокина положительно коррелировали со степенью тяжести заболевания [Darmadi D., 2021].

В последние годы распространение получил подход, при котором анализируется комплекс интерлейкинов. Подобный анализ интерлейкинового профиля позволяет составить подробную биохимическую характеристику воспалительного ответа, ассоциированного с ожирением, его осложнениями и сопутствующими заболеваниями.

В исследовании, проведенном Pirowska M. et al., была выявлена связь гиперсекреции ИЛ-17 и ИЛ-23 с псориатическим артритом на фоне метаболического синдрома, а также ИЛ-17 с развитием СД и дислипидемией у больных с псориазом [Pirowska M., 2018, 2019]. В исследовании Brito-Luna M. et al. также

была выявлена связь интерлейкинов ИЛ-12, ИЛ-22, ИЛ-23 с развитием псориазических изменений у больных с метаболическим синдромом [Brito-Luna, M. J., 2016].

Интересные результаты получены в работе Учасовой У.Г. при обследовании больных ИМ, среди которых было 64 с висцеральным ожирением и 30 без него. Анализ цитокинового профиля показал сдвиг в сторону провоспалительных токсинов в группе с ожирением, при этом динамика изменения уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12 имела существенное значение для развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений после перенесенного ИМ [Учасова У.Г., 2020.].

5.2. Интерферон гамма

Интерферон гамма ($IFN\gamma$) – димерный белок, кодирующийся геном *IFNG*, состоящий из двух мономеров, в составе каждого из которых 144 аминокислотных остатков (Рис. 38).

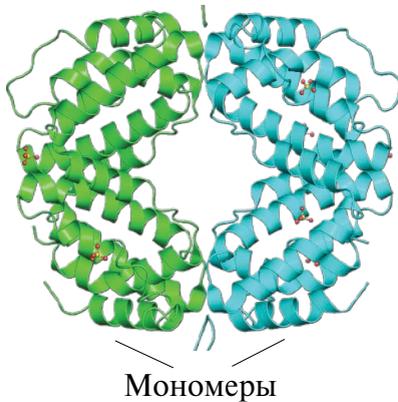


Рис. 38. Трехмерная структура $IFN\gamma$
[Protein Data Bank in Europe]

В настоящее время не так много свидетельств по возможностям использования $IFN\gamma$ в качестве биомаркера при ожирении, однако в литературе приводится несколько интересных исследований, стоящих упоминания. Так, в работе Ustal L. et al. анализировалась связь сывороточных концентраций $IFN\gamma$ с минеральной плотностью костной ткани у детей с избыточной массой тела, при этом имелась положительная корреляция между уровнем цитокина и минеральной плотностью костной ткани, что, по мнению авторов, позволяет предположить о влиянии ассоциированного с ожирением воспалительного процесса на состояние костной ткани [Utsal L., 2014].

В исследовании, проведенном Asadikaram G. et al., уровни цитокинов проанализированы в группах больных с избыточной массой тела в зависимости от наличия гипертензии и СД. Примечательно, что в группе больных, имеющих одновременно гипертензию и СД, концентрации $IFN\gamma$ были статистически значимо выше, чем в группах больных только с одним осложнением: диабетом или гипертензией, а также по сравнению с контрольной группой. Таким образом, предполагается, что гиперсекреция $IFN\gamma$ может быть патогенетическим фактором в развитии гипертензии и СД [Asadikaram G., 2019].

5.3. Фактор некроза опухолей альфа

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α , TNF- α) – по своей химической природе является растворимым белком, в зрелой форме состоящим из 157 аминокислотных остатков, кодирующийся геном *TNF* (Рис. 39). ФНО- α является членом суперсемейства факторов некроза опухолей и является ключевым цитокином, участвующим в регуляции клеточного иммунного ответа, а также оказывающим пирогенное, апоптотическое действие, подавляющее репликацию вирусов и развитие новообразований, что отражено в его названии [Wang T., 2018].

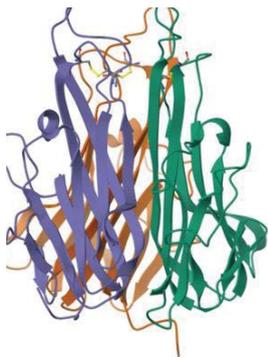


Рис. 39. Трехмерная структура ФНО- α [RCSB Protein Data Bank]

Для ФНО- α характерны следующие физиологические эффекты:

- Проатерогенное: повышает сосудистое воспаление посредством активации нуклеарного фактора каппа В (NF κ B).
- Продиабетическое: снижает чувствительность инсулина и его сигнализацию.

Одним из свойств ФНО- α является способность воздействовать на функцию эндотелия. Данный фактор, образующийся в периваскулярной жировой ткани, оказывает паракринное воздействие, активируя НАДФН-оксидазу, под действием которой происходит образование активных форм кислорода и снижая доступность NO. Согласно Viridis A. et al. именно этот механизм лежит в основе развития эндотелиальной дисфункции у больных с ожирением [Viridis A., 2019].

В работе Alzamil H. et al. уровни ФНО- α исследовались у 65 больных с СД 2 типа с различной массой тела. Авторами было показано, что концентрации ФНО- α в сыворотке крови положительно коррелируют с инсулинорезистентностью и уровнем гликированного гемоглобина. Гиперсекреция ФНО- α была связана с комбинированным эффектом ожирения и СД. На основании полученных данных, авторами исследования делается вывод, что дальнейшее изучение ФНО- α могут расширить возможности мониторинга СД у пациентов с ожирением [Alzamil H. et al., 2020].

Противоречивые данные были получены в работе Lazar-Poloczek E. et al, в которой уровни ФНО- α проводились в группе из 123 пациентов с дилатационной неишемической кардиомиопатией с различной массой тела. Примечательно, что концентрации ФНО- α в сыворотке крови больных не зависели от наличия ожирения, однако уровни растворимого рецептора sTNF α 1, напротив, были более высокими у пациентов с нормальным весом. Также уровни

рецепторов sTNFr1 и sTNFr2 коррелировали с уровнем СРБ, но только в группе пациентов с нормальным весом, тогда как для уровней самого лиганда ФНО- α не было получено статистически значимых результатов. Таким образом, согласно выводам авторов исследования, наиболее перспективным при ожирении является анализ сывороточных концентраций растворимых форм рецепторов sTNFr1 и sTNFr2, в том числе перед назначением анти-TNF терапии [Lazar-Poloczek E., 2022].

ФНО- α также может быть фактором, связанным с течением ожирения на фоне лечения. Так в работе Marti A. et al. концентрации TNF α анализировались в сыворотке крови детей с ожирением при первичном обследовании и в динамике после назначения диеты через 10 недель, при этом, согласно полученным результатам, имелось статистически значимое снижение ФНО- α и СРБ [Marti A., 2018].

5.4. Трансформирующий фактор роста бета

TGF- β – (Transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета) – белок надсемейства трансформирующего фактора роста, включающего три изоформы: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, кодирующиеся одноименными генами (Рис. 40).

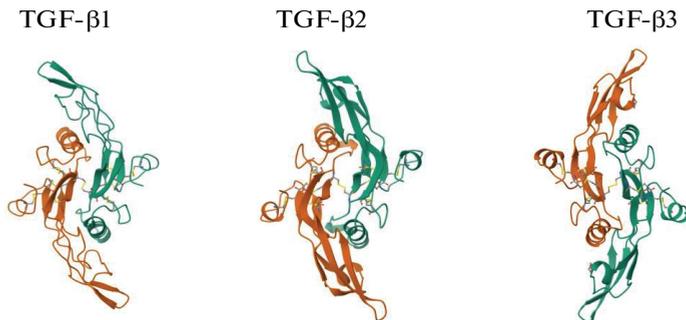


Рис. 40. Изоформы TGF- β , трехмерная структура [RCSB Protein Data Bank]

TGF- β участвует в инициации апоптоза клеток, регуляции клеточного цикла и иммунной системы, влияя на Т-клетки. Значение данного фактора изучено достаточно слабо, однако его функциональная активность в регуляции различных процессов в жировой ткани позволяет рассматривать биомаркер в качестве ассоциированного с ожирением цитокина [Lee M. J., 2018]. В исследовании Niu H.M. et al. в экспериментальной модели была показана связь гиперэкспрессии TGF- β с развитием воспалительных осложнений при ожирении [Niu H.M., 2017].

Интересные результаты получены в работе Nasr El-Din A. et al., посвященной исследованию инфекционных осложнений у пациентов с ожирением. Так, у больных COVID-19 сывороточные уровни TGF- β были значимо выше в группе пациентов с СД и ожирением, чем в группе больных без данных патологий [Nasr El-Din A., 2021].

ГЛАВА 6. БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА

6.1. Общая характеристика белков теплового шока

Одной из перспективных групп факторов, ассоциированных с кардиологическими осложнениями ожирения, являются белки теплового шока (БТШ). Ключевой особенностью БТШ является повышение их экспрессии при различных стрессовых воздействиях, будь то интоксикация, воспалительная реакция, гипоксия тканей. Не является исключением и ожирение, при котором также описано повышение синтеза данной группы соединений.

БТШ были открыты в середине прошлого века, исследования выявили активацию процессов синтеза специфической группы белков у личинок дрозофилы в ответ на повышение температуры. Эта связь с реакцией на температуры и послужила в качестве названия данной группы – БТШ (heat shock proteins, HSP) [Ritossa F., 1996].

Последующие исследования показали, что условия активации синтеза БТШ намного шире и, помимо повышения температуры, включают в себя другие стрессорные воздействия, такие как действие растворителей, тяжелых металлов, окислителей, гормонов и факторов роста. Поэтому в широком смысле БТШ можно считать биомаркерами клеточного стресса. Примечательно, что по своему происхождению и биологическим особенностям БТШ являются крайне консервативными "древними" белками, присутствующими во всех организмах начиная с прокариотов и заканчивая млекопитающими, включая человека.

Данный факт свидетельствует о фундаментальном значении данной группы соединений, которое опосредуется их шаперонной активностью (ША): участием в организации вторичной и третичной структуры, процессах репарации или элиминации патологических и денатурированных протеинов. БТШ участвуют в формировании адаптационной стабилизации клеточных структур, восстановлении конформации биомолекул и активности ферментов. Отдельной функцией БТШ является взаимодействие с антиоксидантной системой и образование NO.

Так, в работах Драпкиной О.М. у больных постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточности была выявлена ассоциация уровня БТШ72i (HSP72i) в лимфоцитах периферической крови с течением и прогнозом заболевания. Согласно полученным данным прогностическое значение имела динамика БТШ72i в лимфоцитах периферической крови в первые двое суток ИМ. В свою очередь выраженность угнетения индуцированного синтеза данного белка под действием температуры (42°C в течение часа) в первый день после ИМ коррелирует с благоприятным прогнозом заболевания, тем самым отражая адаптивные возможности организма [Драпкина О.М., 2004-2008]. В других исследованиях была показана связь системы БТШ с обменом глюкокортикоидов, минералокортикоидов и гормонов репродуктивной системы [Henstridge D.C., 2014, Marion D.M.S.V., 2020, Moura C.S., 2018, Хохлова, 2022].

Несмотря на то, что ряд БТШ обладает свойствами адипокинов, синтезируясь в жировой ткани, лишь в нескольких исследованиях проанализирована

регуляция и возможные дополнительные функции БТШ в адипоцитах и в жировой ткани. Одни из первых исследований БТШ в жировой ткани были посвящены холодовой индукции БТШ-70 в коричневых адипоцитах. Что интересно, индуцируемая холодом экспрессия БТШ-70 не ограничивалась бурой жировой тканью, а происходила параллельно в сосудах в зависимости от антагонизма к альфа1-адренергическим рецепторам. Механически норадреналин, как медиатор термогенеза, способен индуцировать БТШ-70 в коричневых адипоцитах потенциально через NO (NO-зависимый путь). В качестве защитного механизма индукция БТШ-70 предотвращала ФНО- α -зависимый апоптоз в бурой жировой ткани [Nabich S., 2015].

Небольшое количество исследований, посвященных связи БТШ с ожирением, показали изменения их уровней при данной патологии, однако характер данных изменений различен в зависимости от типа изучаемого БТШ и анализируемого биологического материала. Так, имеются свидетельства о повышении уровней БТШ-60, БТШ-27, БТШ-90 и БТШ-70 при ожирении [Tiss A., 2014]. Предполагается, что нарушение в системе БТШ могут играть роль в развитии инсулинорезистентности и ССЗ при ожирении (Рис. 41) [Ludwig M.S., 2014, Nabich S., 2015].

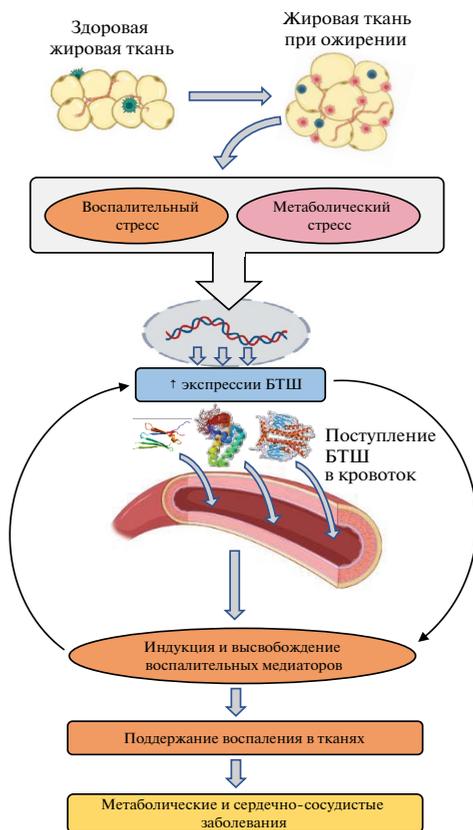


Рис. 41. Значение БТШ в развитии метаболических и ССЗ при ожирении

БТШ классифицируются согласно их молекулярной массе, а также по функциональной активности (Рис. 42). По молекулярной массе БТШ делятся на малые (small HSP – sHSP) и высокомолекулярные соединения. Соответственно, номенклатура БТШ зависит от их молекулярной массы, где, например, БТШ-27 (HSP27) означает молекулярную массу 27 кДа [Rodríguez-Iturbe В, 2018, Schopf F.Н., 2017].

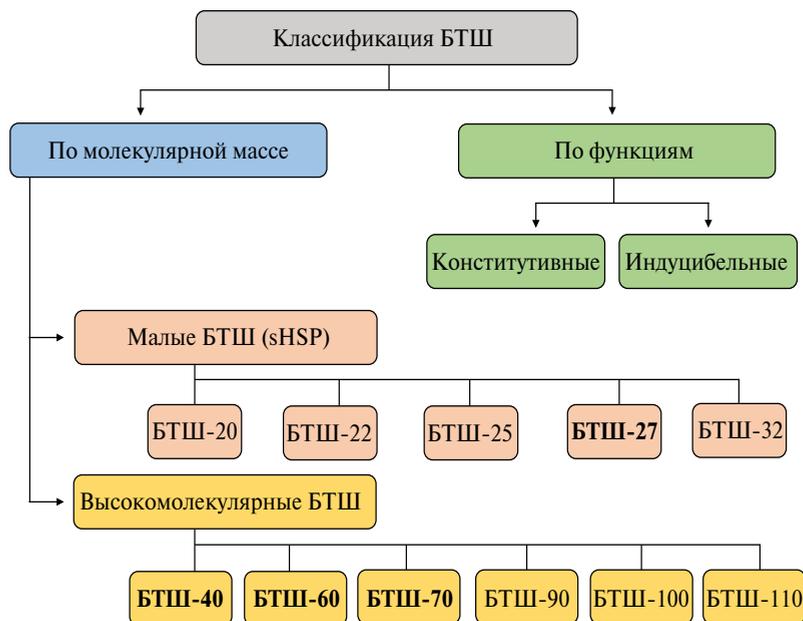


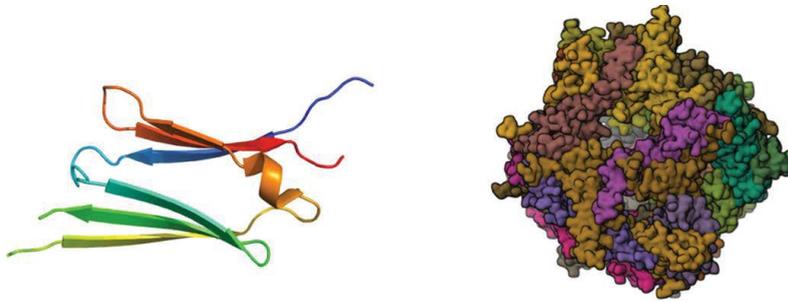
Рис. 42. Классификация БТШ

По характеру синтеза и функциональной активности БТШ условно разделяются на конститутивные и индуцибельные. Синтез конститутивных БТШ происходит непрерывно, а для их активации не требуется специфических условий, тогда как индуцибельные начинают синтезироваться после действия повреждающего агента. При этом, согласно последним данным, те или иные БТШ могут быть как конституционными, так и индуцибельными в зависимости от типа клеток и их функциональной активности [Habich С., 2015, Rodríguez-Iturbe В, 2018, Schopf F.Н., 2017]. В данном разделе будут рассмотрены отдельные группы и типы БТШ и их связь с ожирением и его осложнениями.

6.2. Малые БТШ

К малым БТШ относятся белки относительно малого размера (от 16 кДа и <40 кДа), которые присутствуют в цитоплазме и ядре клеток. Данная группа БТШ служит в качестве стабилизаторов цитоскелета и обладает антиоксидантной активностью в патологических условиях. Малые БТШ препятствуют необратимой агрегации поврежденных белков, что немаловажно, без участия АТФ, и транспортируют поврежденные белки к АТФ-зависимым шаперонам

(например, к высокомолекулярному БТШ-70). Также малые БТШ способны ингибировать механизмы апоптоза и играть протективную роль при различных патологических состояниях, например, при атеросклерозе [Rodríguez-Iturbe В, 2018].



Мономерный фрагмент

Олигомерный фрагмент

Рис. 43. Трехмерная структура БТШ-27 [RCSB Protein Data Bank]

Одним из наиболее значимых и хорошо изученных малых БТШ является БТШ-27 (HSP27, heat shock protein beta-1, HSPB1), рисунок 43.

БТШ-27 является конститутивным белком, экспрессия которого выявляется в различных тканях организма. В мышечных клетках, включая кардиомиоциты, БТШ-27 располагается рядом с актиновыми микрофиламентами, оказывая шаперон-подобный эффект, закрывая и стабилизируя конец данных микрофиламентов. На фоне стрессового воздействия: повышения температуры, действий токсичных соединений, оксидантов, цитокинов, факторов роста, пептидных гормонов наблюдается гиперэкспрессия БТШ-27 и его фосфорилирование. Фосфорилированный БТШ-27 меняет свою олигомерную структуру, что приводит к реорганизации микрофиламентов. Таким образом, БТШ-27 выполняет защитную функцию, обеспечивая выживание клетки при стрессе [Habich С., 2015].

В исследовании, проведенном Mañon D.M.S. et al., была показана прогностическая роль БТШ-27 при фибрилляции предсердий, базальные уровни которого повышались в сыворотке крови больных в течение одного года после проведения аблятивной терапии, при этом, что интересно, повышенные уровни БТШ-27 выступали в качестве неблагоприятного фактора, ассоциированного с повышенной частотой рецидивов фибрилляции предсердий [Mañon D.M.S., et al., 2019].

При метаболических заболеваниях, ассоциированных с ожирением, описаны изменения экспрессии БТШ-27. Так, в жировой ткани женщин с гестационным диабетом на фоне ожирения описано снижение экспрессии данного фактора. Предполагается, что измененная реакция БТШ может лежать в основе патогенеза воспаления в висцеральной жировой ткани и приводить к аномалиям течения беременности [Oliva K., 2013].

Антитела к БТШ-27 более высокие у лиц с метаболически здоровой формой ожирения по сравнению с людьми с нормальной массой тела, а титр антител к БТШ-27 коррелировал с ИМТ [Tavallaie S., 2011, Islam A., 2014].

Таким образом, несмотря на то, что БТШ-27 участвует в фундаментальных клеточных процессах, имеющих место при ожирении и его кардиометаболических осложнениях, его использование в качестве биомаркера изучалось крайне мало и требует более углубленных исследований. С одной стороны, БТШ-27 обладает протективными свойствами, и его гиперсекреция может свидетельствовать об "успешности" клеточного ответа на стресс, с другой стороны, развитие такого клеточного стресса сам по себе может являться неблагоприятным фактором.

6.3. БТШ-40

БТШ-40 (HSP-40, Heme oxygenase-1, HO-1) – член семейства белков DnaJ, отличительной особенностью которого является наличие J-домена, отвечающего за активацию БТШ семейства HSPA (включающее БТШ-70) и стимулируя активность АТФаз и других ко-шапернов (Рис. 44).

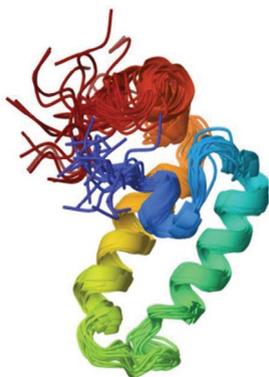


Рис. 44. Трехмерная структура БТШ-40 [RCSB Protein Data Bank]

БТШ-40 способствует перестройке белков путем последовательной и повторной укладки белковых агрегатов, а также способствует сохранению коллагена и его транспорта. Протеомные исследования показали, что БТШ-40 входит в секретом человеческих адипоцитов, что позволяет рассматривать его в качестве адипокина [Rodríguez-Iturbe B., 2018].

В целом значение БТШ-40 при ожирении и инсулинорезистентности остается противоречивым. С одной стороны, данный фактор индуцируется различными стимулами, включая гипоксию, воспаление и механическое повреждение тканей. Уровни БТШ-40 в сыворотке крови и в подкожной и висцеральной жировой ткани пациентов с ожирением выше, чем у людей с нормальной массой тела. У пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью экспрессия БТШ-40 была выше, чем у лиц с ожирением, но чувствительных к инсулину [Jois A., 2014]. С другой стороны, есть свидетельства о снижении активности БТШ-40 на фоне ожирения. Так, по данным Abubaker J. et al., экспрессия БТШ-40 снижена у больных с ожирением, при этом после физических упражнений экспрессия данного фактора, наоборот, повышалась [Abubaker J., 2013].

6.4. БТШ-60

БТШ-60 представляет собой молекулярный шаперон, участвующий в пост-трансляционной модификации белков в митохондриях, а также принимающий участие в деградации денатурировавших белков. БТШ-60 выявляется главным образом в митохондриях, реже на клеточной поверхности или во внеклеточной среде. В сыворотке крови БТШ-60 выявляется в норме, при этом с возрастом его концентрация снижается.

БТШ-60 кодируется геномом ядра и экспрессируется в цитозоль как предшественник, носящий название "наивный" БТШ-60. Поступая в митохондрии, данная молекула трансформируется в зрелую форму митохондриальной БТШ-60 (mtHSP60). При этом митохондриальная форма является менее стабильной, что связано с ее более высокой биохимической активностью, тогда как нативная БТШ-60 более стабильна и может присутствовать в биологических жидкостях в форме олигомерных комплексов [Krishnan-Sivadoss I., 2021].

Имеются экспериментальные данные о том, что недостаток БТШ-60 приводит к митохондриальной дисфункции и, как следствие, сердечно-сосудистой патологии, включая дилатацию камер сердца, сердечную недостаточность, в то же время имеются свидетельства о том, что БТШ-60 может стимулировать апоптоз кардиомиоцитов, а также провоцировать развитие атеросклероза на начальных стадиях [Duan Y., 2020].

БТШ-60 является одним из наиболее изученных БТШ в жировой ткани и адипоцитах. Данный фактор можно рассматривать как адипокин, поскольку он выделяется адипоцитами в измеримых количествах. Примечательно, что в строма-васкулярных клетках экспрессия БТШ-60 ниже, чем в зрелых адипоцитах, таким образом, можно сделать вывод что БТШ-60 более характерен для зрелых клеток жировой ткани [Marker T., 2012]. Данные о гиперэкспрессии в жировой ткани совпадают с результатом измерений циркулирующих концентраций БТШ-60, которые выше в сыворотке крови у лиц с ожирением. Предполагается, что БТШ-60 может регулироваться в адипоцитах под действием провоспалительных стрессовых сигналов, таких как липополисахариды, ИЛ-1 β и ФНО- α . В свою очередь, воздействие БТШ-60 на адипоциты приводит к выделению ими провоспалительных цитокинов и адипокинов. Таким образом, БТШ-60 может быть компонентом различных "порочных кругов" при формировании хронических воспалительных реакций, ассоциированных с ожирением, и может рассматриваться, как связующее звено между ожирением, сопутствующим воспалением и развитием метаболических заболеваний, включая СД 2 типа [Marker T., 2014, Nabich C., 2015].

Sell H. et al. демонстрируют связь БТШ-60 с динамикой ожирения на фоне проводимого бариатрического хирургического вмешательства. Уровни БТШ-60 были значительно повышены у больных с морбидным ожирением, уменьшаясь после снижения веса, связанного с хирургическим воздействием. Также концентрации анализируемого белка положительно коррелировали с уровнем ТГ, ApoB, гликированным гемоглобином и СРБ. Таким образом, БТШ-60 отражал динамику заболевания и проявлял связь с показателями липидного обмена и воспаления [Sell H., 2017].

В зависимости от локализации БТШ-60 может выполнять различные физиологические функции начиная от регуляции митохондриальной ША, заканчивая участием в процессах клеточной пролиферации, апоптоза, миграции и иммунного ответа. Влияние БТШ-60 на иммунную систему приведено на схеме (Рис. 45).

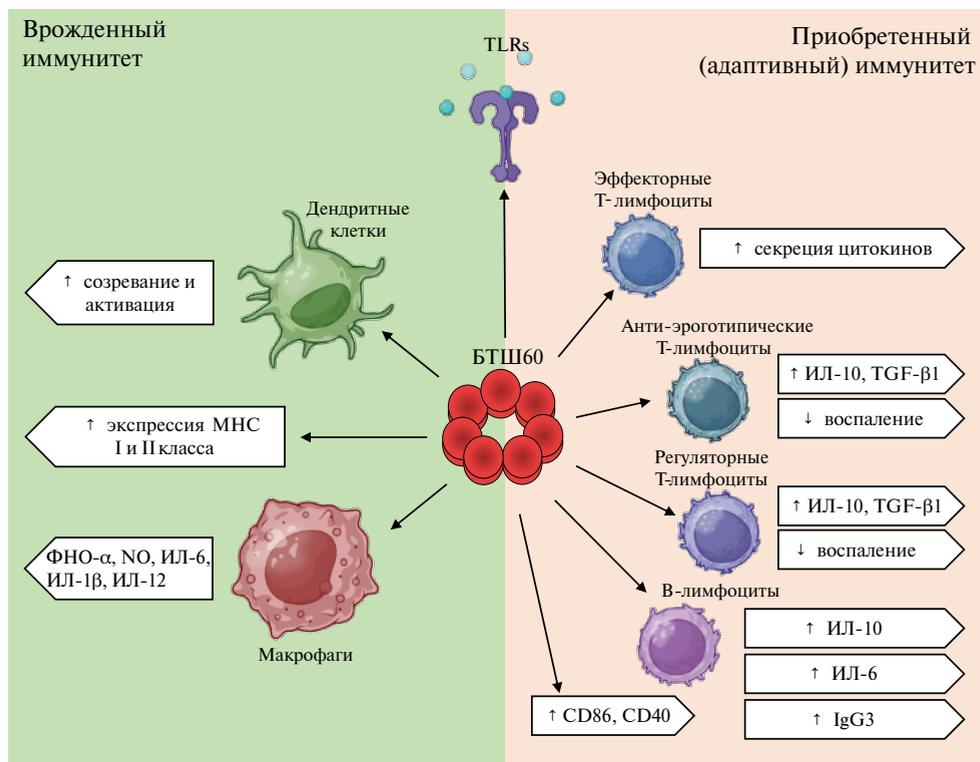


Рис. 45. Иммунные функции БТШ-60

TLRs – толл-подобные рецепторы, МНС I и II – молекулы комплекса гистосовместимости I и II класса

БТШ поступает во внеклеточную среду при некрозе и является важным сигналом клеточной смерти. Существуют данные о роли БТШ-60 при атеросклерозе, ревматоидном артрите, СД, неврологических заболеваниях [Rodríguez-Iturbe В., 2018].

В более позднем исследовании, выполненном Yildirim O. et al., был проведен анализ уровней БТШ в сыворотке крови 40 пациентов с заболеванием почек, связанным с ожирением (ORKD) и 40 пациентов с ожирением, но без данного осложнения, и у 40 лиц без ожирения в качестве контрольной группы. Исследование показало значимое повышение средней концентрации БТШ-60 в сыворотке крови больных ORKD – $537,58 \pm 170,35$ нг/мл – по сравнению с контрольными группами как с нормальным весом ($371,85 \pm 76,34$ нг/мл), так и с ожирением ($430,80 \pm 110,61$ нг/мл), при этом для БТШ-60 была выявлена связь не только с наличием ORKD, но и с экскрецией общего белка мочи [Yildirim Ö., 2022].

6.5. БТШ-70

БТШ-70 является членом семейства БТШ молекулярной массой от 66 до 78 кДА [De Maio A., 2011]. Непосредственно БТШ-70 (HSP70) представляет собой димерный белок, обладающий 8 изоформами, способный формировать в клетке олигомерные комплексы включающие различные клеточные структуры (Рис. 46).

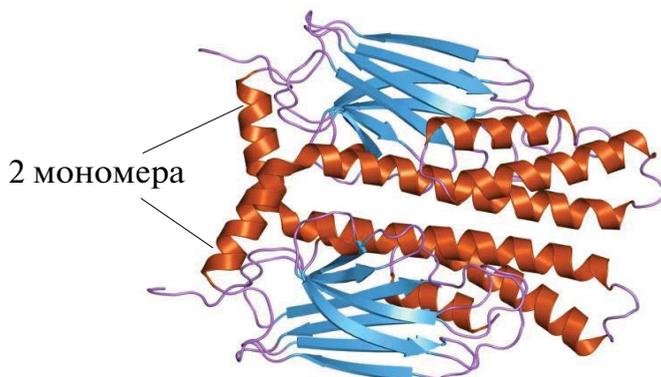


Рис. 46. Трехмерная модель структуры БТШ-70 [RCSB Protein Data Bank]

БТШ-70 является индуцибельным белком, экспрессия которого активируется в условиях клеточного стресса и который участвует в процессах клеточного восстановления, выживания, предотвращения агрегации белков (Рис. 47). В стрессовых условиях происходит быстрое накопление БТШ-70 вначале в ядре, а потом в цитоплазме клеток, при этом БТШ нормализует формирование рибосом, защищает процессы синтеза белка и целостность структуры клеточных белков, а также, предположительно, участвуя в процессах восстановления ДНК. Сниженные уровни внутриклеточного БТШ-70 могут быть ключевым фактором в развитии СД 1 и 2 типа [Rogers R.S., 2016]. Низкие уровни БТШ-70 в поджелудочной железе могут также быть связаны с повышенной уязвимостью к клеточному стрессу, нарушением секреции инсулина, что в итоге приводит к гибели клеток [Mulyani W.R.W., 2020].

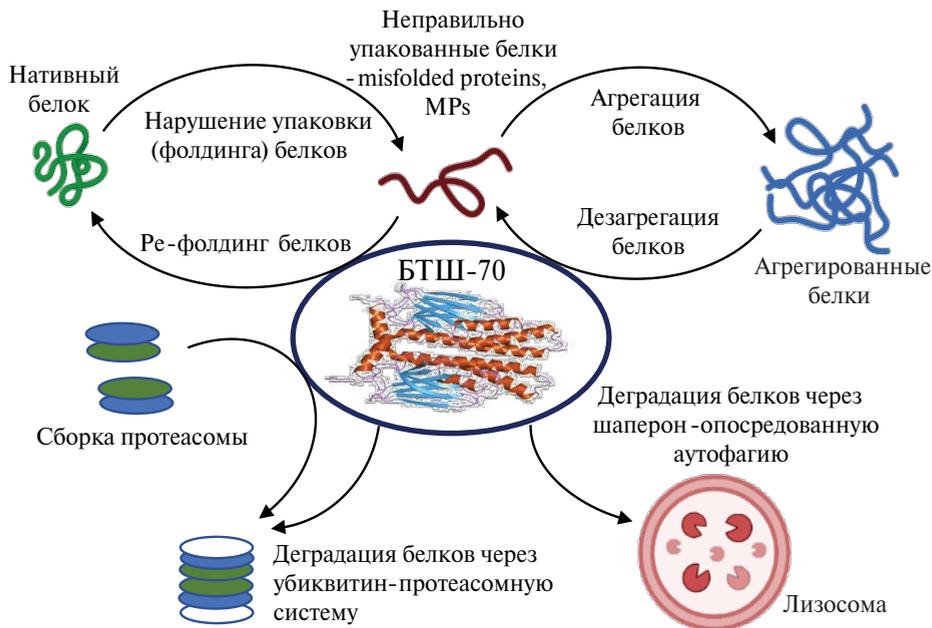


Рис. 47. Биологические функции БТШ-70

Примечательно, что уровень внеклеточного БТШ-70 связан с другими эффектами. Так, если внутриклеточный БТШ-70 играет цитопротективную роль, внеклеточный БТШ-70 обладает провоспалительным эффектом и действует как элемент иммунных сигнальных путей. Высокие уровни циркулирующего БТШ-70 могут индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов посредством системы NFκB (нуклеарный фактора каппа В) и протеина AP-1 (активирующий белок 1) [González-Ramos M., 2016].

В другом исследовании было задокументировано, что уровни внеклеточного БТШ-70 у пациентов с СД 2 типа и ожирением были выше, чем у пациентов с СД, но без ожирения. Циркулирующие уровни БТШ-70 были также связаны с наличием осложнений СД, при этом наблюдалось их снижение на фоне физической нагрузки [Alemi H., 2019]. В целом баланс между внеклеточной и внутриклеточной формами БТШ-70 может быть связан с физической активностью (особенно у пациентов с ожирением с метаболическими осложнениями) и требует дополнительного изучения [Costa-Beber L.C., 2021].

Исследование экспрессии БТШ-70, проведенное отечественными исследователями в различных типах клеток и тканей у больных с ожирением, показало его выраженное повышение в мононуклеарах периферической крови относительно лиц без ожирения. Примечательно, что уровни экспрессии БТШ-70 были подавлены в висцеральной, подкожной жировой ткани и ткани печени, в которых наблюдалось повышенное содержание провоспалительных цитокинов [Вульф М.А., 2018].

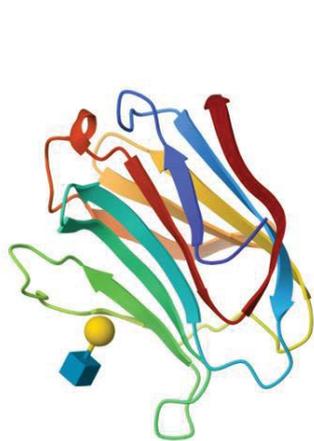
Значение БТШ-70 как маркера клеточного стресса рассматривалось в работе Котовой Ю.А. и др. у 336 пациентов с ИБС с различной выраженностью атеро-

склеротических изменений. Особенность лабораторно-методического подхода заключалась в том, что помимо иммуноферментной оценки уровней БТШ-70, анализировалась ША – способность восстанавливать нативную структуру поврежденных белков посредством мониторинга дитиотриетол-индуцированной агрегации инсулина в организме человека с помощью рекомбинантного БТШ-70 (*HSPA1A*). По данным исследования, было показано, что у пациентов ИБС с ожирением уровень БТШ-70 и его ША были ниже, чем у больных с нормальной массой тела [Котова Ю.А., 2021].

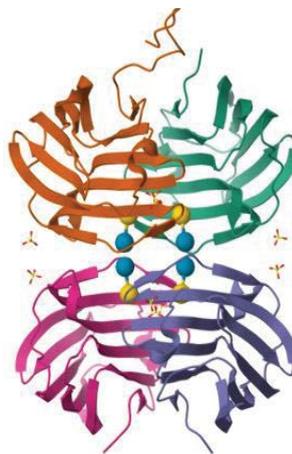
В настоящее время можно считать достоверным фактом, что БТШ-70 участвует в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, однако остается не до конца понятным, являются ли его изменения причинным фактором или следствием ССЗ, ассоциированных с ожирением [Понасенко О.А., 2019].

ГЛАВА 7. ДРУГИЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Галектин-3. Галектины представляют собой группу лектиновых белков, связывающих β -галактозиды. Наибольший интерес представляет галектин-3, который по своей природе является химерным белком, включающим домен, распознающий углеводы (CRD, carbohydrate recognition domain) и дополнительный нелектиновый домен (Рис. 48).



Домен галектина-3
распознающий углеводы
(CRD, carbohydrate recognition
domain)



Химерная молекула галектина-3

Рис. 48. Трехмерная структура молекулы галектина-3 [RCSB Protein Data Bank]

Галектин-3 синтезируется в макрофагах, тучных клетках, нейтрофилах и эозинофилах. Экспрессия данного вещества описана для таких органов, как легкие, селезенка, толстая кишка, желудок, матка, яичники, а также сердце, печень, центральная нервная система, поджелудочная железа и почки. Физиологическая роль галектина-3 заключается в регуляции процессов эмбриогенеза, пролиферации и апоптоза клеток, иммунного ответа и т.д. Повышение уровней галектина-3 в крови характерно для ожирения, метаболического синдрома, ИБС и больных хронической сердечной недостаточностью [Драпкина О.М., Шепель Р.Н., 2018].

В одной из ранних работ, направленных на изучение связи галектина-3 и ожирения, сывороточные концентрации биомаркера анализировались у пациентов с ожирением и СД 2 типа, при этом было выявлено повышение данного показателя относительно группы с нормальной массой тела. Также уровни галектина-3 отрицательно коррелировали с гликированным гемоглобином у больных с СД 2 типа, что может свидетельствовать о влиянии фактора на метаболические заболевания, которые не связаны напрямую с воспалением [Weigert J., 2010].

В работе Драпкиной О.М. и Деевой Т.А., уровни галектина-3 анализировались у 76 пациентов, среди которых у 43 был выявлен метаболический синдром

и 33 без метаболического синдрома. У больных с метаболическим синдромом в 72% случаев была выявлена НАЖБП. Согласно полученным авторами результатам, были выявлены взаимосвязи между уровнем галектина-3 и патологией не только сердечно-сосудистой системы, но и с выраженностью стеатоза печени, степенью фиброза печени при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) и стеатозом поджелудочной железы. Важно, что у больных группы метаболического синдрома уровни галектина-3 были значительно выше, что может быть ассоциировано с большей выраженностью фиброза сердца и печени у этих пациентов [Драпкина О.М., Деева Т.А., 2015].

В более поздней работе Pang J. et al. была описана положительная связь концентраций галектина-3 с ожирением в группе состоящей из 97 женщин с различным метаболическим статусом, при этом гиперсекреция маркера коррелировала с риском развития различных ССЗ, а также с уровнями других провоспалительных цитокинов [Pang J., 2016].

В исследовании, проведенном Gopal D.M. et al., анализировалась связь циркулирующих концентраций галектина-3 у 250 асимптоматических пациентов с ожирением в сравнении с 21 практически здоровыми людьми с нормальной массой тела. У 94 пациентов была выявлена метаболическая кардиомиопатия. Анализ биохимических маркеров показал, что повышенные концентрации галектина-3 (среднее $7,7 \pm 2,3$ нг/мл) были ассоциированы с метаболической кардиомиопатией и легочной гипертензией, тогда как традиционный фактор риска N-концевой мозговой натрийуретический пропептид в исследуемой группе не показал предикативного значения.

Таким образом, в группе больных с ожирением повышенные уровни галектина-3 могут рассматриваться как преклинический предиктор развития метаболической кардиомиопатии, что, по мнению авторов, позволит создавать целевые группы с повышенным риском и своевременно начать лечение данных пациентов [Gopal D.M., 2019].

Помимо самого галектина-3, интерес представляет исследование связывающего белка – Galectin3BP (Galectin 3 binding protein), проведенного китайскими исследователями Zhen S. et al, на выборке, состоящей из 932 подростков (12-18 лет). Авторами исследования была получена статистически значимая ассоциация повышенных концентраций Galectin3BP с развитием ожирения и метаболического синдрома [Zhen S., 2021].

Натрийуретические пептиды. Натрийуретические пептиды – биологические маркеры, ассоциированные с поражением миокарда, для ряда, которых (мозговой натрийуретический пептид и N-концевой мозговой натрийуретический пропептид) описана возможность применения при состояниях, ассоциированных с ожирением. N-концевой мозговой натрийуретический пропептид – более стабильный прогормон мозгового натрийуретического пептида и широко применяемый маркер сердечной недостаточности. По мнению ряда авторов, возможно использование данного биомаркера в качестве дополнительного, но неспецифического фактора прогноза у пациентов с ожирением, а также для мониторинга после проведенного бариатрического вмешательства [Hollstein T., 2021, Parcha V., 2021, Schulte D.M., 2021]. Примечательно, что N-концевой мозговой натрийуретический пропептид описывается как биохимический фактор, относительно незави-

симый от выраженности ожирения, что делает его эффективным кардиомаркером у лиц различного возраста и массы тела [Mangge H., 2011]. Таким образом, натрийуретические пептиды хоть и имеют потенциал для использования у больных с ожирением, но, прежде всего, как независимые кардиомаркеры.

Остеопонтин. Остеопонтин (OPN) представляет собой внеклеточный матриксный гликофосфопротеин, состоящий из 314 аминокислотных остатков, молекулярной массой от 41 до 75кДа, впервые выделенный из костной ткани. В настоящее время выявлено присутствие данного фактора не только в костной ткани, но в адипоцитах, кардиомиоцитах, клетках почечных структур и сосудов. В каждой анатомической структуре остеопонтин участвует в регуляции Т-клеток, активации и инфильтрации макрофагов, а также ингибируя процессы локальной кальцификации. В организме человека остеопонтин представлен двумя изоформами – внутриклеточной и растворимой формой, которая участвует в передаче сигнала в физиологических и патологических условиях. В жировой ткани остеопонтин участвует в процессах рекрутирования и аккумуляции макрофагов жировой ткани [Vianello E., 2020]. Предполагается, что остеопонтин является важным регулятором воспалительного процесса в жировой ткани, а в патологических условиях при ожирении становится еще одним фактором, провоцирующим сердечно-сосудистые и почечные осложнения. В литературе имеются данные о связи повышенных концентраций остеопонтина с инфильтрацией почек макрофагами, протеинурией, снижением клиренса креатинина [Kaleta B., 2019].

Грелин. По своей химической структуре грелин представляет собой пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков. Синтез данного гормона происходит в эпсилон-клетках, расположенных в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе, при этом количество эпсилон-клеток уменьшается по направлению к дистальным отделам кишечника. Физиологическая функция грелина опосредуется рецепторами, расположенными в гипоталамусе и тканях, и заключается в регуляции аппетита и насыщения [Kojima M., 2013]. В исследовании, проведенном Матосян К.А. и др., изучался грелин в плазме крови молодых пациентов с ожирением и в контрольной группе, однако статистически значимых различий в уровне маркера в зависимости от содержания жировой ткани получено не было [Матосян К.А., 2017].

Эндотелин 1. Описано значение эндотелина в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с ожирением. При нарушении секреции адипокинов может наблюдаться эндотелин-зависимая вазоконстрикция, а влияние эндотелина-1 на островковые клетки поджелудочной железы способно приводить к их дисфункции, нарушению синтеза инсулина и, как следствие, быть одним из механизмов в развитии СД [Schinzari F., 2020].

HIF-1 α . Фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α) при ожирении ассоциирован с хронической воспалительной реакцией [He Q., 2011], однако значение данного фактора при ожирении требует дополнительного изучения. HIF-1 α также рассматривают в качестве фактора, связывающего сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса с ожирением. Гиперсекреция данного фактора жировой тканью может приводить к повышению экспрессии профибротических факторов, ускоряющих кардиофиброз и ухудшая диастолическую функцию [Warbrick I., 2019].

Матриксные металлопротеазы. ММП, о роли которых в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса при ожирении было описано ранее представляют определенный интерес в качестве потенциальных биомаркеров ожирения. В исследовании Boumiza S. et al. был проведен анализ ММП в крови 479 лиц с различным индексом массы тела и метаболическим статусом. Испытуемым также проводилась оценка функции эндотелия с использованием доплеровской флуометрии. Согласно полученным данным ММП 1, 3 и 9 типов были ассоциированы с индексом массы тела, окружности талии и функцией эндотелия, что, по мнению авторов работы, позволяет рассматривать ММП как потенциальные биомаркеры кардиометаболических осложнений ожирения [Boumiza S., 2021]. Специфические исследования у детей показали, что уровни ММП-9 и ТИМП-1 были повышены в плазме крови детей и подростков с ожирением в сравнении с группой с нормальным ИМТ [Glowinska-Olszewska B., 2009].

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) участвуют в процессе формирования возникающей при ожирении инсулинорезистентности, а исследование таких маркеров как ИФР-1, ИФР-2 и белков, связывающих ИФР (ИФРСБ), позволит проследить их связь с осложнениями ожирения, включая развитие онкологических заболеваний [Подзолкова Н.М., 2012, Kempf E., 2022, Marques V., 2021, Aleidi S.M., 2019].

Амилаза слюны. Одним из оригинальных направлений в исследовании биомаркеров ожирения является анализ амилазы в слюне. Так, низкая активность амилазы, связанная как с генетическими, так и с внегеномными причинами, усугубляет клиническое течение ожирения. Это может быть связано с тем, что нарушается ферментация олигосахаридов, что в итоге приводит к энергетическому дисбалансу [Bonnetfond A., 2017].

Биохимические факторы связанные с оксидативным стрессом. F2-изопростаны являются факторами, участвующими в окислении липидов, при этом данная группа соединений может быть использована в прогнозировании биологических изменений и ССЗ, связанных с ожирением, при этом их чувствительность и специфичность остается малоизученной [Endalifer M.L., 2020].

ГЛАВА 8. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

8.1. Общая характеристика генетических маркеров

В настоящее время несомненным является влияние генетических причин на риск развития ожирения и ассоциированных с ним нозологий [Campbell Am L.V., 2017]. Исследования близнецовым методом показали, что от 40 до 70% случаев ожирения имеет генетические причины [Aguilera С.М., 2013], однако использование данного метода не совсем подходит для изучения ожирения, т.к. близнецы имеют схожие эпигенетические и средовые особенности.

Полногеномные исследования (GWAS – genome wide association study) показали наличие более 300 генов/локусов, ассоциированных с ожирением. При этом гены, связанные с ожирением, также играли важную роль в развитии СД 2 типа [Endalifer M.L., 2020, Lustig R.H., 2022]. При этом полногеномные исследования также продемонстрировали, что при метаболическом синдроме всего 15% случаев можно объяснить только генетическими причинами, тогда как 85% обусловлены факторами среды.

Несмотря на то, что генетика играет важную роль в патогенезе ожирения, одни лишь генетические факторы не могут объяснить повышение частоты ожирения за последние 40 лет, т.к. генетические особенности популяции не могли значительно поменяться за такой короткий промежуток времени [Lustig R.H., 2022].

Касаясь генетических маркеров ожирения, целесообразно разделять генетические заболевания, такие как синдромы Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Альстрема, Фрелиха, Кохена, Олбрайта, приводящие к конкретной и хорошо описанной клинике, и малые точечные мутации, проявляющиеся теми или иными нуклеотидными полиморфизмами, влияние которых на развитие, патогенез и прогноз ожирения находится в процессе изучения [Kaur Y., 2017, Dubern B., 2022].

8.2. SNP – геномные полиморфизмы

Описано около 3000 геномных нуклеотидных полиморфизма (каталог GWAS), ассоциированных с ожирением. Важно отметить, что геномные исследования хоть и представляют фундаментальный интерес, но не отражают динамики заболевания, а их связь с тем или иным признаком носит явно выраженный вероятностный характер, что в комплексе со сложностью и стоимостью таких методов затрудняет их клиническое использование.

Исследование одиночных нуклеотидных полиморфизмов, проведенное Speliotes E.K. на обширном клиническом материале, включающем 250 тысяч человек с генотипированием 2,8 млн полиморфизмов, позволило выявить 18 полиморфизмов, ассоциированных с ИМТ [Speliotes E.K., 2010].

В таблице 6 приведен ряд полиморфизмов, ассоциированных с ожирением и/или повышенным ИМТ, которые были подтверждены как минимум двумя независимыми полногеномными исследованиями [Vettori A., 2019].

Таблица 6.

Нуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с ожирением, подтвержденные в минимум 2 GWAS

Ген	SNP	Другие ассоциированные фенотипы
<i>BDNF</i>	rs6265, rs4923461, rs10767664, rs2030323, rs98871	
<i>CADM2</i>	rs1307880	
<i>CDKAL1</i>	rs2206734, rs9356744	
<i>ETV5</i>	rs7647305, rs9816226	
<i>FAIM2</i>	rs7138803, rs7132908	
<i>FANCL</i>	rs887912, rs12617233	
<i>FOXO3</i>	rs9400239, rs4946932	
<i>FLJ35779</i>	rs2112347	
<i>FTO</i>	rs9939609, rs9930506, rs1121980, rs1421085, rs8050136, rs1558902, Diabetes, type 2, rs17817449, rs12149832, rs9940128, rs62033400, rs1421085, rs1121980, rs9936385, rs9941349, rs3751812, rs6499653	СД 2 типа, метаболический синдром
<i>GIPR</i>	rs2287019, rs11672660, rs11671664	СД 2 типа
<i>GNPDA2</i>	rs10938397, rs13130484, rs348495	
<i>GPRC5BB</i>	rs12444979	
<i>KCTD15</i>	rs11084753, rs29941	
<i>HMGCR</i>	rs6453133	
<i>IQCK</i>	rs739564	
<i>LRRN6C</i>	rs10968576	
<i>MAP2K5</i>	rs2241423, rs4776970, rs997295	
<i>MC4R</i>	rs17782313, rs571312, rs12970134, rs2331841, rs6567160, rs8089364, rs7234864, rs723486, rs7227255, rs2229616, rs17782313, rs17700144, rs663129, rs571312, rs476828, rs11873305, rs17066846	
<i>MRPS33P4</i>	rs13041126	
<i>MTCH2</i>	rs10838738, rs3817334	
<i>NEGR1</i>	rs2815752, rs2568958, rs1993709	
<i>NLRC3</i>	rs758747	
<i>NPC1</i>	rs1805081, rs1788826	метаболический синдром
<i>NRXN3</i>	rs10150332	
<i>NLRC3</i>	rs758747	
<i>NPC1</i>	rs1805081, rs1788826	
<i>NRXN3</i>	rs10150332	
<i>NT5C2</i>	rs11191560, rs3824755	

<i>OLFM4</i>	rs9568856, rs9568867	
<i>PACSI</i>	rs564343	
<i>PCSK1</i>	rs261967, rs6232, rs6234, rs6235	СД 2 типа (ранний)
<i>POMC</i>	rs713586, rs6545814, rs1561288, rs6752378, rs10182181	
<i>PRKD1</i>	rs11847697, rs12885454	
<i>SEC16B</i>	rs10913469, rs543874, rs574367, rs516636, rs591120	
<i>SH2B1</i>	rs7498665, rs4788102, rs7359397, rs4788099	Диабет зрелого типа у молодых
<i>SLC39A8</i>	rs13107325	
<i>SMG6</i>	rs9914578	
<i>SPI1</i>	rs11570094	
<i>STXBP6</i>	rs10132280	
<i>TAL1</i>	rs977747	
<i>TCF7L2</i>	rs7903146	СД 2 типа
<i>TFAP2B</i>	rs987237, rs734597, rs2272903	
<i>TMEM160</i>	rs3810291, rs3810291	
<i>TMEM18</i>	rs6548238, rs7561317, rs2867125, rs12463617, rs4854344	
<i>TNKS</i>	rs17150703	
<i>TNNI3K</i>	rs1514175, rs12142020, rs1040070, rs1514174, rs7553158	
<i>TOMM40</i>	rs2075650	

Отдельным вопросом является генетическая предрасположенность к ожирению у детей [Aragón-Vela J., 2022]. В таблице 7 приведены результаты исследований нуклеотидных полиморфизмов, проведенных в последние годы в детской популяции.

Таблица 7.

Нуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с ожирением у детей

Ген или полиморфизм	Результат	Тип исследования	Возраст	Ссылка
<i>FTO</i> <i>rs9939609</i>	Полиморфизм достоверно ассоциирован с повышенным риском ожирения	Метаанализ 12 исследований с 5000 случаями и 9853 контролями	<18	Quan, L.L et al., 2015
<i>FAM120AOS</i> <i>rs944990</i>	Полиморфизм ассоциирован с изменениями ИМТ	Метаанализ 9377 случаев	1-17	Warrington N.M et al., 2015
<i>PPARGC1A</i> <i>rs8192678</i>	Связь полиморфизма с ИМТ	Рандомизированное, проспективное исследование, 134 случаев	7-14	Pastor-Villaescusa B. et al., 2017
<i>MEM18</i> и <i>SEC16B</i>	Выявлена связь с повышением риска ожирения на 27 и 40%	Полногеномное исследование, 1612 случаев	2-18	Fernández-Rhodes L.,

<i>FTO</i> <i>rs8050136</i> и <i>СЕТР</i> <i>rs708272</i>	Выявлена связь полиморфизмов с метаболическим синдромом	Проспективное когортное исследование, 3067 случаев	2-10	Nagrani R., 2020
<i>FTO</i> <i>rs9930506</i> и <i>MC4R</i> <i>rs17782313 p</i>	Выявлена связь полиморфизмов с ожирением	Метаанализ 13 исследований MC4R и 18 исследований FTO	<18	Dastgheib, S.A., 2021
<i>FTO</i> <i>rs9939609</i> и <i>MC4R</i> <i>rs17782313</i>	Выявлена связь с избыточным весом и ожирением	Метаанализ 12 исследований MC4R и FTO	<18	Resende, C.M.M. 2021

Таким образом, в мировой литературе за последние годы накоплен обширный материал, посвященный исследованию одиночных нуклеотидных полиморфизмов при ожирении, однако вопрос генетической предрасположенностей к данной патологии требует дальнейшего изучения, а также более глубокого понимания, как именно использовать полученные ассоциации в клинической практике.

8.3. Микро-РНК

Другая группа молекулярно-генетических маркеров – **микро-РНК**, которые представляют собой короткие регуляторные нуклеотидные последовательности в последнее десятилетие широко исследуется в качестве маркеров, гиперэкспрессия которых ассоциирована в том числе и с ожирением и его осложнениями (miR-222, miR-142-3, miR-140-5p, miR-14, miR-122, hsa-miR-130b-3p, hsa-miR-142-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR23a-3p, hsa-miR-26b-5p, hsa-miR320a, hsa-miR-486-5p и др.). В то же время высокая сложность исследований, а также крайняя степень вариабельности микро-РНК (например, уровни многих из них зависят от времени между взятием и обработкой материала) в настоящий момент ограничивает широкое клиническое применение микро-РНК как биомаркеров [Швангирадзе Т.А., 2015, Endalifer M.L., 2020, Nimptsch K., 2019, Дылева Ю.А., 2020].

Исследование, проведенное у детей, идентифицировало четыре микро-РНК, повышенная экспрессия которых наблюдалась у пациентов с ожирением: miR-222, miR-142-3, miR-140-5p и miR-143, а также две микро-РНК, повышение которых было выявлено в группе детей с ожирением и НАЖБП и/или инсулинорезистентностью: miR-122 и miR-34a. Авторами исследования предполагается, что микро-РНК могут стать перспективными многообещающими маркерами ожирения и его кардиометаболических осложнений [Osés M., 2019].

В работе Тофило М.А. и др., в ходе которого микро-РНК определялись в висцеральном жире и сыворотке крови 56 женщин с ожирением, было показано, что у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, по сравнению с метаболически здоровыми пациентками, уровень экспрессии miR-126 был статистически значимо ниже, а miR-143 и miR-155 выше как в висцеральном жире, так и в сыворотке крови [Тофило М.А., 2020].

В ряде исследований была описана связь с ожирением ряда микро-РНК: hsa-miR-130b-3p, hsa-miR-142-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR23a-3p, hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-320a, и hsa-miR-486-5p. Предполагается, что раннее выявление изменений в профиле циркулирующих микро-РНК может позволить определять характер ожирения и вырабатывать соответствующую терапевтическую тактику, включая изменение диеты. Более того, наличие биомаркеров на ранних стадиях часто свидетельствует о наличии метаболических осложнений, таким образом, определение микро-РНК может стать перспективным диагностическим подходом, позволяющим предотвратить развитие тяжелых ассоциированных патологий [Ortiz-Dosal A., 2019, Zubanova V., 2021, Matoušková P., 2018].

Примечательно, что при ожирении наблюдается разнонаправленная динамика в экспрессии микро-РНК в различных тканях (Рис. 49), а физическая нагрузка у пациентов с ожирением также способна приводить к изменению экспрессии микро-РНК [Silveira A., 2022].

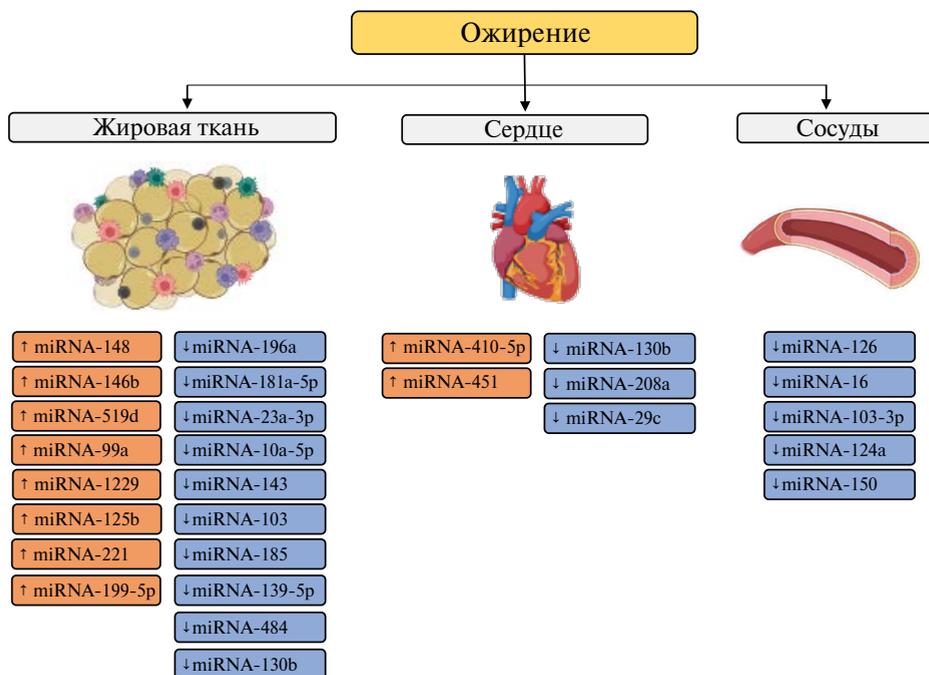


Рис. 49. Изменения профиля микро-РНК в различных тканях при ожирении

Резюмируя вышеприведенные данные по микро-РНК в качестве биомаркеров, ассоциированных с ожирением, его течением и осложнениями, важно отметить, что хоть микро-РНК представляют большой научный интерес, позволяя понять регуляторные эпигенетические процессы лежащие в основе патогенеза ожирения, их клиническое использование в настоящий момент является вопросом дальнейшей перспективы.

ГЛАВА 9. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОДХОДЫ

Помимо классических биохимических и генетических методов под понятие биомаркеры подходит ряд других лабораторных подходов, которые вкратце рассмотрим в этой небольшой главе.

Кишечная микробиота. Кишечная микробиота – полная совокупность микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), которые существуют в кишечнике человека. При этом у различных индивидуумов состав микробиоты может различаться, что зависит от ряда факторов, в том числе и средовых. Кишечная микробиота обладает определенной эндокринной активностью, оказывая влияние на биохимический состав циркулирующей крови. Гипотеза о непосредственном влиянии микрофлоры кишечника на развитие ожирения не нова и существует по меньшей мере около двух десятилетий [Рогозная Е.В., 2016]. В исследовании, проведенном Медицинской школой Вашингтонского Университета, влияние микробиоты было подтверждено различием ее состава в зависимости от индекса массы тела [Turnbaugh P.J., 2006]. Предполагается, что кишечная микробиота является связующим звеном между генетической предрасположенностью к ожирению и факторами окружающей среды. Существуют свидетельства, что с ожирением связано измененное соотношение бактероидов и фирмикутов, а также увеличение числа актинобактерий при снижении числа бактероидов [Воловникова В.А., 2019, Lone J.V., 2018].

Профиль клеток крови. В группе больных морбидным ожирением наблюдались более высокие значения количества тромбоцитов, величина тромбокрита и значений отношения тромбоцитов к лимфоцитам. Значения количества лейкоцитов и ширины распределения эритроцитов были выше и статистически значимы в популяции с ожирением [Endalifer M.L., 2020].

Анализ нутриентов. Несмотря на то, что витамины анализируются с использованием биохимических методов, большинство исследователей рассматривают их отдельно от остальных биомаркеров. В последние десятилетия изучается влияние витамина D на клиническое течение ожирения. Так, выявлена отрицательная связь ожирения и СД 2 типа с сывороточной концентрацией витамина D [Candido F., 2014].

В исследовании Феофановой Т.Б. и др. рассматривались концентрации витамина D в сыворотке крови 39 человек с избыточной массой тела, перенесших COVID-19, при этом у всех больных наблюдался дефицит данного витамина [Феофанова Т.Б., 2022]. По мнению авторов, сочетание витаминдефицита с ожирением является неблагоприятным прогностическим фактором, способствующим заболеваемости COVID-19 и более тяжелому течению, поэтому рекомендуют исследование витамина D в качестве дополнительного фактора риска у больных с ожирением. Также установлено, что дефицит витамина D связан с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и риском развития ССЗ, а также НАЖБП [Сайтов А.Р., 2021].

Существуют данные о предположительном влиянии витамина D на продукцию адипокинов. Так, у детей с дефицитом витамина D наблюдается снижение секреции адипонектина, тогда как после диеты богатой витамином D концентрации адипонектина повышались, при этом, как описывалось выше, уровни

адипонектина обратно коррелируют со степенью тяжести ожирения и коморбидных заболеваний. Уровни лептина, напротив, повышаются при дефиците витамина D [Szymczak-Pajor I., 2022].

Витамин А, подобно множеству гормонов, оказывает плеiotропное воздействие на организм, и, что немаловажно, является регулятором развития жировой ткани, играя тем самым значимую роль в патогенезе ожирения. У пациентов с ожирением выявляются сниженные концентрации витамина А в плазме крови в сравнении с индивидуумами с нормальной массой тела [Coronel J., 2019]. Витамин А может обладать защитным эффектом против инсулинорезистентности, а также препятствовать развитию оксидативного стресса и воспалению, ассоциированному с ожирением. Таким образом, пониженные концентрации витамина А могут служить в качестве неблагоприятного фактора, способствующего развитию ожирения и его осложнений, а также свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе [Gomes C.S., 2021].

Как мы видим, такие витамины, как А и D обратно коррелируют со степенью выраженности ожирения, уровнями адипокинов, поэтому лабораторно подтвержденный авитаминоз может рассматриваться как прогностически неблагоприятный фактор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное количество работ, посвященных биологическим маркерам при ожирении и его осложнениях, исследователям в области лабораторной диагностики и профилактической медицины еще предстоит не только углубить понимание фундаментальных биохимических и молекулярных особенностей при данных нозологиях, но и разработать новые диагностические подходы и алгоритмы. Изучение таких групп соединений как адипокины, факторы роста, цитокины, БТШ, а также анализ различных молекулярно-генетических факторов хоть и открывает определенные перспективы, сопряжен с большим количеством сложностей и необходимостью дальнейшей валидации полученных результатов.

Подводя итог хотелось бы отметить, что в рамках небольшой монографии невозможно более подробно осветить такие вопросы, как медицинская генетика при ожирении или вопрос исследования кишечной микробиоты, каждый из которых требует отдельной книги. Авторы надеются, что данное издание позволит читателю сориентироваться в мире современных исследований, посвященных биологическим маркерам и оценить перспективы их дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Воевода С.М., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Денисова Д.В. Частота метаболически здорового и нездорового фенотипов у женщин 25–44 лет при разных уровнях тиреотропного гормона, пролактина, лептина. Сибирский научный медицинский журнал. 2023; 43(1):111-123. doi:10.18699/SSMJ20230112
2. Барсуков И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. РМЖ. 2021;2:26-30.
3. Булгакова, С.В., Романчук Н.П., Помазонова О.С. Психонейроиммуно-эндокринология и иммунный гомеостаз: ось кишечник - головной мозг, ожирение и когнитивные функции. Бюллетень науки и практики. 2020;6(12):124-154. doi:10.33619/2414-2948/61/15.
4. Воловникова В.А., Котрова А.Д., Иванова К.А., Ермоленко Е.И., Шишкин А.Н. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения. Juvenis scientia. 2019;6:4-10. doi:10.32415/jscientia.2019.06.01.
5. Вульф, М. А., Кириенкова, Е. В., Скуратовская, Д. А., Левада, Е. В., Волкова, Л. В., Затолокин, П. А., Газатова, Н. Д., Литвинова, Л. С. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении. Биомедицинская химия. 2018; 64(5):444-450. doi:10.18097/PBMC20186405444.
6. Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Пузырева В.П., Коган М.И., Ибишев Х.С., Черный А.А., Белоусов И.И. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом. Фундаментальные исследования. 2014;10(6):1227-1233.
7. Гуссаова С.С., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В., Боброва Л.А., Яшков Ю.И., Бордан Н.С., Бекузаров Д.К., Мальхина А. И., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Струве А.В. Уровень сывороточного резистина и инсулинорезистентность у больных морбидным ожирением. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 78. doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88.
8. Джиоева О.Н., Ангарский Р.К., Шварц Е.Н., Киселев А.Р., Драпкина О.М. Висцеральное ожирение: ключевые факторы риска и аспекты диагностики (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2022; 18 (2):234-239.
9. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можаяева И.В., Маргиева О.И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. Современные проблемы науки и образования. 2020; 6: 201. doi:10.17513/spno.30321.
10. Драганова А.С., Полякова Е.А., Колодина Д.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Каронова Т.Л., Шляхто Е.В. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2019;6(6):5-13. doi:10.18705/2311-4495-2019-6-6-5-13.
11. Драпкина О.М. Особенности синтеза белков теплового шока у больных постинфарктным кардиосклерозом. Клиническая медицина. 2004;9:25-28.
12. Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота и белков теплового шока у больных острым ИМ и постинфарктным кардиосклерозом. Дисс. на соискание д.м.н. 2004; 362 с.

13. Драпкина О. М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции. *Российские медицинские вести*; 2008;13(1):56-69.
14. Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А., Кабурова А. Н. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3): 272-280. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-272-280.
15. Драпкина О.М., Деева Т.А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(5):40-47. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-40-47.
16. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):161-167. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-161-167.
17. Дылева Ю.А., Груздева О.В. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*.2020;65(7):411-417. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-7-411-417.
18. Коржова С. О., Ширяев О. Ю., Махортова И. С., Чубаров Т. В. Ожирение: возможные предикторы развития. *Прикладные информационные аспекты медицины*; 2018;21(2):51-55.
19. Корноухова Л.А., Денисов Н.Л., Марченко В.Н., Пампуло Т.А., Эмануэль В.Л. Ранняя диагностика метаболических нарушений функции печени при ожирении. *Доктор.Ру*. 2019;8(163):35-43. doi:10.31550/1727-2378-2019-163-8-35-43.
20. Котова Ю.А., Зуйкова А.А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;28(2):25-28. doi:10.24412/1609-2163-2021-2-25-28.
21. Леженко Г.А., Гладун Е.В. Гормональные маркеры формирования артериальной гипертензии у подростков с ожирением. *Практическая медицина*. 2012;9(65):129-132.
22. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Лаптева И.В., Черкащенко Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(4):8-14. doi:10.17116/dokgastro2014348-14.
23. Листопад О.В., Баженова Е.А., Ионин В.А., и др. Апелин и ремоделирование сердца у больных абдоминальным ожирением. *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова*. 2015;22(2):17-9. doi:10.24884/1607-4181-2015-22-2-17-19.
24. Матосян К.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М., Гуревич К.Г. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18-25 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):34-39. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-34-39.
25. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2573. doi:10.15829/1728-8800-2020-2573.

26. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132):14-18. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-14-18.

27. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):109-114. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.

28. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции*. 2012;(3):37-41.

29. Понасенко О.А., Ганковская Л.В., Свитич О.А. Роль белка теплового шока 70 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. *Медицинская иммунология*. 2019;21(2):201-208. doi:10.15789/1563-0625-2019-2-201-208.

30. Rogoznaya E.V., Ignatov N.G., Matosyan K.A., Oranskaya A.N., Gurevich K.G. Ожирение: новый взгляд на старую проблему. *Доказательная гастроэнтерология*. 2016;5(1):16-21. doi:10.17116/dokgastro20165116-20.

31. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*. 2015; S1:75-86. doi:10.18786/2072-0505-2015-1-75-86.

32. Сайтов А.Р., Биек А.Ю., Добрынина И.Ю., Коваленко Т.Н., Арямкина О.Л. Дефицит витамина D при метаболическом синдроме и неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;4(50):80-87. doi:10.34822/2304-9448-2021-4-80-87.

33. Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Актуальные вопросы классификации ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):103-110. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-103-110.

34. Тимофеев Ю.С., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3551. doi:10.15829/1728-8800-2023-3551.

35. Тофило М.А., Егорова Е.Н., Лясникова М.Б., Белякова Н.А. Уровни экспрессии микроРНК-126, -143, -155 в жировой ткани и сыворотке крови и их корреляция с биохимическими показателями у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 2. doi:10.17513/spno.29595.

36. Трошина Е.А., Комшилова К.А., Ершова Е.В. и др. Ожирение (необходимые лабораторные методы диагностики). *Методические рекомендации для врачей первичного звена*. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):48-50. doi:10.26442/20751753.2019.12.190680.

37. Учасова Е.Г., Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Кузьмина А.А. Ключевые факторы воспаления и отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и висцеральным ожирением. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(3):77-82. doi:10.34215/1609-1175-2020-3-77-82.

38. Феофанова Т. Б., Зайнудинов З. М. Оценка уровня витамина D у пациентов с ожирением, перенесших COVID-19. *Современная наука: актуальные*

проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. 2022; 5: 212-214. doi:10.37882/2223-2966.2022.05.35.

39. Харченко А.В. Ожирение – угроза жизни и здоровью населения. Региональный вестник. 2019; 23(38):19-21.

40. Хохлова, А. В., Бойченко П.К., Востриков А. А., Магомедов М.У. Роль белков теплового шока в патогенезе ряда компонентов метаболического синдрома. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022; 66(2):102-107. doi:10.25557/0031-2991.2022.02.102-107.

41. Хуссейн Ю.Х.Х. Лептин и половые особенности метаболических нарушений при ожирении. *Juvenis scientia*. 2022; 8(1):19-31. doi:10.32415/jscientia_2022_8_1_19-31.

42. Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А. Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):358-362. doi:10.26442/20751753.2021.4.200827.

43. Шишкин А. Н., Князева А. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):4-11. doi:10.24884/1682-6655-2022-21-3

44. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(9):72-78. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-72-78.

45. Шулькина С.Г., Щекотов В.В., Смирнова Е.Н., Антипова А.А. Васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов и липокалин 2 как маркеры раннего повреждения нефрона у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением. *Современные технологии в медицине*. 2016; 8(1):148-152. doi:10.17691/stm2016.8.1.20.

46. Щербак С.Г., Вологжанин, Д.А., Васильев, Е.В., Смольяников, А.А. Жировая ткань, липидный метаболизм и иммунный ответ. *Университетский терапевтический вестник*. 2022; 3(3):47-58.

47. Abubaker J., Tiss A., Abu-Farha M., et al. DNAJB3/HSP-40 cochaperone is downregulated in obese humans and is restored by physical exercise. *PLoS One* 2013;8:e69217. doi:10.1371/journal.pone.0069217.

48. Aguilera C.M., Olza J., Gil A. Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutr. Hosp.* 2013; 28 (Suppl 5):44-55. doi:10.3305/nh.2013.28.sup5.6917.

49. Alatas S.E., Yavuz Dogu S., Kilic D., Guler T. Comparison of serum adiponectin and osteopontin levels along with metabolic risk factors between obese and lean women with and without PCOS. *Endokrynol Pol.* 2020;71(6):497-503. doi:10.5603/EP.a2020.0074.

50. Aleidi S.M., Shayeb E., Bzour J., et al. Serum level of insulin-like growth factor-I in type 2 diabetic patients: impact of obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;39(1). doi:10.1515/hmbci-2019-0015.

51. Alemi H., Khaloo P., Rabizadeh S., et al. Association of extracellular heat shock protein 70 and insulin resistance in type 2 diabetes; independent of obesity and C-reactive protein. *Cell Stress Chaperones* 24:69-75. doi:10.1007/s12192-018-0942-x.

52. Ali S., Alam R., Ahsan H., Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(3):483-493. doi:10.1016/j.numecd.2022.11.023.
53. Alissa E.M., Algarni S.A., Khaffji A.J., Al Mansouri N.M. Impact of interleukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(8):1133-1137. doi:10.1080/01443615.2019.1697219.
54. Almabhouh F.A., Md Mokhtar A.H., Malik I.A., et al. Leptin and reproductive dysfunction in obese men. *Andrologia.* 2020;52(1):e13433. doi:10.1111/and.13433.
55. Alnowihi S.M., Al Doghaither H.A., Osman N.N. Serum visfatin concentration and its relationship with sex hormones in obese Saudi women. *Int J Health Sci (Qassim).* 2020;14(3):9-13.
56. Alzamil H. Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *J Obes.* 2020; 2020:5076858. doi:10.1155/2020/5076858.
57. Aragon-Vela J, Alcalá-Bejarano Carrillo J, et al. The Role of Molecular and Hormonal Factors in Obesity and the Effects of Physical Activity in Children. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15413. doi:10.3390/ijms232315413.
58. Arnardottir E.S., Maislin G., Schwab R.J., et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep.* 2012 ;35(7):921-32. doi:10.5665/sleep.1952.
59. Asadikaram G., Ram M., Izadi A., et al. The study of the serum level of IL-4, TGF- β , IFN- γ , and IL-6 in overweight patients with and without diabetes mellitus and hypertension. *J Cell Biochem.* 2019;120(3):4147-4157. doi:10.1002/jcb.27700.
60. Ba H.J., Chen H.S., Su Z., et al. Associations between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS One.* 2014;9(1):e86577. doi:10.1371/journal.pone.0086577.
61. Banerjee M., Gupta S., Sharma P., et al. Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance. *Indian J Clin Biochem.* 2020;35(4):410-417. doi:10.1007/s12291-020-00909-2.
62. Barakat B., Almeida M.E.F. Biochemical and immunological changes in obesity. *Arch Biochem Biophys.* 2021;708:108951. doi:10.1016/j.abb.2021.108951.
63. Barchetta I., Cimini F.A., Capoccia D., et al. WISP1 Is a Marker of Systemic and Adipose Tissue Inflammation in Dysmetabolic Subjects With or Without Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc.* 2017;1(6):660-670. doi:10.1210/js.2017-00108.
64. Bays H. Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(5):409. doi:10.1007/s11883-014-0409-1.
65. Bianco A., Nigro E., Monaco M.L., et al. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;43:20-25. doi:10.1016/j.pupt.2017.01.004.
66. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
67. Bonnefond A., Yengo L., Dechaume A., et al. Relationship between salivary/pancreatic amylase and body mass index: a systems biology approach. *BMC Med.* 2017;15(1):37. doi:10.1186/s12916-017-0784-x.

68. Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(1): a009191. doi:10.1101/cshperspect.a009191.
69. Boumiza S., Chahed K., Tabka Z., et al. MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity. *Sci Rep.* 2021;11(1):20052. doi:10.1038/s41598-021-99577-2.
70. Boura-Halfon S., Pecht T., Jung S., Rudich A. Obesity and dysregulated central and peripheral macrophage-neuron cross-talk. *Eur J Immunol.* 2019;49(1): 19-29. doi:10.1002/eji.201747389.
71. Brandao I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites.* 2020;10(2): 48. doi:10.3390/metabo10020048.
72. Brito-Luna M.J., Villanueva-Quintero D.G., Sandoval-Talamante A.K., et al. Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report. *Cytokine.* 2016; 85: 130-136. doi:10.1016/j.cyto.2016.06.020.
73. Caleyachetty R., Thomas G.N., Toulis K.A., et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(12):1429-1437. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.763.
74. Campbell Am L.V. Genetics of obesity. *Aust Fam Physician.* 2017;46(7): 456-459.
75. Candido F.G., Bressan J. Vitamin D: Link between Osteoporosis, Obesity, and Diabetes? *Int J Mol Sci.* 2014;15(4): 6569-6591. doi:10.3390/ijms15046569.
76. Carbone S., Canada J.M., Billingsley H.E., et al. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:89-100. doi:10.2147/VHRM.S168946.
77. Catalan V., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., et al. Increased levels of chemerin and its receptor, chemokine-like receptor-1, in obesity are related to inflammation: tumor necrosis factor- α stimulates mRNA levels of chemerin in visceral adipocytes from obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(2): 306-314. doi:10.1016/j.soard.2011.11.001.
78. Chaurasia B., Summers S.A. Ceramides — lipotoxic inducers of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26:538-550. doi:10.1016/j.tem.2015.07.006.
79. Cimen A.R., Cerit E.T., Iyidir O.T., et al. Serum omentin-1 levels and endothelial dysfunction in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2017;13(2):138-143. doi:10.4183/aeb.2017.138.
80. Cohen P., Spiegelman B.M. Cell biology of fat storage. *Mol Biol Cell* 2016; 27 (16): 2523-2527. doi:10.1091/mbc.E15-10-0749.
81. Coronel, J., Pinos I., Amengual, J. β -carotene in Obesity Research: Technical Considerations and Current Status of the Field. *Nutrients.* 2019; 11(4):842. doi:10.3390/nu11040842.
82. Costa-Beber L.C., Heck T.G., Fiorin P.B.G., Ludwig MS. HSP70 as a biomarker of the thin threshold between benefit and injury due to physical exercise when exposed to air pollution. *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(6):889-915. doi:10.1007/s12192-021-01241-1.

83. Darmadi D., Ruslie R.H. Association between serum interleukin (IL)-12 level and severity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Rom J Intern Med.* 2021;59(1):66-72. doi:10.2478/rjim-2020-0029.
84. Dastgheib S.A., Bahrami R., Setayesh S., et al. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(5):102234. doi:10.1016/j.dsx.2021.102234.
85. De Maio A. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: a form of communication during injury, infection, and cell damage. It is never known how far a controversial finding will go! Dedicated to Ferruccio Ritossa. *Cell Stress Chaperones.* 2011;16(3):235-49. doi:10.1007/s12192-010-0236-4.
86. Duan Y., Tang H., Mitchell-Silbaugh K., et al. Heat Shock Protein 60 in Cardiovascular Physiology and Diseases. *Front Mol Biosci.* 2020;7:73. doi:10.3389/fmolb.2020.00073.
87. Dubern B., Mosbah H., Pigeyre M., et al. Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022;83(1):63-72. doi:10.1016/j.ando.2021.12.003.
88. Ebersole J.L., Kryscio R.J., Campbell C., et al. Salivary and serum adiponectin and C-reactive protein levels in acute myocardial infarction related to body mass index and oral health. *J Periodontal Res.* 2017;52(3):419-427. doi:10.1111/jre.12406.
89. El Wakeel M.A., El-Kassas G.M., Kamhawy A.H., et al. Serum Apelin and Obesity-Related Complications in Egyptian Children. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(8):1354-1358. doi:10.3889/oamjms.2018.312.
90. El-Deeb T.S., Bakkar S.M., Eltoony L., et al. The adipokine Chemerin and Fetuin-A Serum Levels in Type 2 Diabetes Mellitus: Relation to Obesity and Inflammatory Markers. *Egypt J Immunol.* 2018;25(1):191-202.
91. Elkabany Z.A., Hamza R.T., Ismail E.A.R., et al. Serum visfatin level as a noninvasive marker for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity: relation to transient elastography with controlled attenuation parameter. *Eur J GastroenterolHepatol.* 2020; 32(8):1008-1016. doi:10.1097/MEG.0000000000001608.
92. Endalifer M.L., Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes.* 2020;2020:6134362. doi:10.1155/2020/6134362.
93. Ermakov S., Azarbal F., Stefanick M.L., et al. The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women. *Heart.* 2016;102(17):1354-62. doi:10.1136/heartjnl-2015-308927.
94. Erten M. Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiol Sin.* 2021;37(5):464-472. doi:10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B.
95. Fernández-Rhodes L., Graff, M., Bradfield, J., et al. The association of common genetic loci with childhood obesity in 1,612 hispanic/latino children and adolescents from across the United States and Mexico. *Circulation* 2017; 135: AP140. doi:10.1161/circ.135.suppl_1.p140.
96. Fischer T.F., Beck-Sickinger A.G. Chemerin - exploring a versatile adipokine. *Biol Chem.* 2022;403(7):625-642. doi:10.1515/hsz-2021-0409.

97. Forny-Germano L., De Felice F.G., Vieira M.N.D.N. The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;12:1027. doi:10.3389/fnins.2018.01027.
98. Garcia-Estevéz L., Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):35. doi:10.1186/s13058-019-1124-1.
99. Glowinska-Olszewska B., Urban, M. Elevated matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in obese children and adolescents. *Metabolism.* 2007;56:799-805. doi:10.1016/j.metabol.2007.01.011.
100. Gomes C.C., Passos T.S., Morais A.H.A. Vitamin A Status Improvement in Obesity: Findings and Perspectives Using Encapsulation Techniques. *Nutrients.* 2021;13(6):1921. doi:10.3390/nu13061921.
101. Gomez-Apo E., Mondragon-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra J. Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *J Obes.* 2021;2021:6613385. doi:10.1155/2021/6613385.
102. Gomez-Zorita S., Queralt M., Vicente M.A., et al. Metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight: a review. *J Physiol Biochem.* 2021;77(1):175-189. doi:10.1007/s13105-020-00781-x.
103. González-Ramos M, Calleros L, López-Ongil S, et al. HSP70 increases extracellular matrix production by human vascular smooth muscle through TGF- β 1 up-regulation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;71:119. doi:10.1016/j.biocel.2012.10.001.
104. Gopal D.M., Ayalon N., Wang Y.C., et al. Galectin-3 Is Associated With Stage B Metabolic Heart Disease and Pulmonary Hypertension in Young Obese Patients. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7):e011100. doi:10.1161/JAHA.118.011100.
105. Gutierrez-Cuevas J., Santos A., Armendariz-Borunda J. Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11629. doi:10.3390/ijms222111629.
106. Habich C., Sell H. Heat shock proteins in obesity: links to cardiovascular disease. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;21(2):117-24. doi:10.1515/hmbci-2014-0040.
107. Hastie C.E., Padmanabhan S., Slack R., et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2010;31(2):222-6. doi:10.1093/eurheartj/ehp317.
108. He Q., Gao Z., Yin J., et al. Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: Adipogenesis, insulin, and hypoxia. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism.* 2011;(300):877-885. doi:10.1152/ajpendo.00626.2010.
109. Heindel J.J., Howard S., Agay-Shay K., et al. Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity. *Biochem Pharmacol.* 2022;199:115015. doi:10.1016/j.bcp.2022.115015.
110. Helfer G., Wu Q.F. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J Endocrinol.* 2018;238(2): R79-R94. doi:10.1530/JOE-18-0174.
111. Henstridge D.C., Whitham M., Febbraio M.A. Chaperoning to the metabolic party: The emerging therapeutic role of heat-shock proteins in obesity and type 2 diabetes. *Mol Metab.* 2014;3(8):781-93. doi:10.1016/j.molmet.2014.08.003.

112. Himani K., Vani G., Mishra S., et al. Association of serum Interleukin-10, omentin-1 and visfatin concentration with metabolic risk factors in obese children. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(3):2069-2074. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.052.
113. Hollstein T., Schlicht K., Krause L., et al. Effect of various weight loss interventions on serum NT-proBNP concentration in severe obese subjects without clinical manifest heart failure. *Sci Rep.* 2021;11(1):10096. doi:10.1038/s41598-021-89426-7.
114. Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
115. Ilija I., Nitusca D., Marian C. Adiponectin in Osteoarthritis: Pathophysiology, Relationship with Obesity and Presumptive Diagnostic Biomarker Potential. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):455. doi:10.3390/diagnostics12020455.
116. Islam A., Hait S.H., Andrews-Shigaki B., et al. Plasma HSP70 levels correlate with health risk factors and insulin resistance in African American subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:496-501. doi:10.1055/s-0034-1374636.
117. Jais A., Einwallner E., Sharif O., et al. Heme oxygenase-1 drives metaflammation and insulin resistance in mouse and man. *Cell* 2014;158:25-40. doi:10.1016/j.cell.2014.04.043.
118. Jiménez-Cortegana C., Hontecillas-Prieto L., García-Domínguez D.J., et al. Obesity and Risk for Lymphoma: Possible Role of Leptin. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15530. doi:10.3390/ijms232415530.
119. Kaji H. Adipose Tissue-Derived Plasminogen Activator Inhibitor-1 Function and Regulation. *Compr Physiol.* 2016; 6:1873-96. doi:10.1002/cphy.c160004.
120. Kaleta B. The role of osteopontin in kidney diseases. *Inflamm. Res.* 2019; 68:93-102. doi:10.1007/s00011-018-1200-5.
121. Kang K.W., Ok M., Lee S.K. Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease. *J Obes Metab Syndr.* 2020;29(4):248-259. doi:10.7570/jomes20120.
122. Karakas S.E., Almario R.U., Kim K. Serum fatty acid binding protein 4, free fatty acids, and metabolic risk markers. *Metabolism.* 2009;58(7):1002-7. doi:10.1016/j.metabol.2009.02.024.
123. Karakas S.E., Almario R.U., Kim K. Serum fatty acid binding protein 4, free fatty acids, and metabolic risk markers. *Metabolism.* 2009;58(7):1002-1007. doi:10.1016/j.metabol.2009.02.024.
124. Karaskova E., Velganova-Veghova M., Geryk M., et al. Role of Adipose Tissue in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4226. doi:10.3390/ijms22084226.
125. Kaur Y., de Souza R.J., Gibson W.T., Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev.* 2017;18(6):603-634. doi:10.1111/obr.12531.
126. Kempf E., Landgraf K., Vogel T., et al. Associations of GHR, IGF-1 and IGFBP-3 expression in adipose tissue cells with obesity-related alterations in corresponding circulating levels and adipose tissue function in children. *Adipocyte.* 2022;11(1):630-642. doi:10.1080/21623945.2022.2148886.
127. Khodamoradi K., Parmar M., Khosravizadeh Z., et al. The role of leptin

and obesity on male infertility. *Curr Opin Urol.* 2020; 30(3):334-339. doi:10.1097/MOU.0000000000000762.

128. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients.* 2021;13(4):1180. doi:10.3390/nu13041180.

129. Kilicarslan M., de Weijer B.A., Simonytė Sjödin K., et al. RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women. *FASEB J.* 2020;34(5):6099-6110. doi:10.1096/fj.201901979RR.

130. Kim M, Kim M, Yoo HJ, Lee JH. Natural Killer Cell Activity and Interleukin-12 in Metabolically Healthy versus Metabolically Unhealthy Overweight Individuals. *Front Immunol.* 2017;8:1700. doi:10.3389/fimmu.2017.01700.

131. Kinlen D., Cody D., O'Shea D. Complications of obesity. *QJM.* 2018; 111(7):437-443. doi:10.1093/qjmed/hcx152.

132. Kirk B., Feehan J., Lombardi G., Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(4):388-400. doi:10.1007/s11914-020-00599-y.

133. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin discovery: a decade after. *Endocr Dev.* 2013;25:1-4. doi:10.1159/000346036.

134. Kollari E., Zografou I., Sampanis C., et al. Serum adipokine levels in patients with type 1 diabetes are associated with degree of obesity but only resistin is independently associated with atherosclerosis markers. *Hormones (Athens).* 2022;21(1):91-101. doi:10.1007/s42000-021-00328-9.

135. Kord-Varkaneh H., Fatahi S., Alizadeh S., et al. Association of Serum Leptin with All-Cause and Disease Specific Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *Horm Metab Res.* 2018;50(7):509-520. doi:10.1055/a-0620-8671.

136. Kouvari M., Panagiotakos D.B., Yannakoulia M., et al. ATTICA Study Investigators. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism.* 2019;93:18-24. doi:10.1016/j.metabol.2019.01.003.

137. Krishnan-Sivadoss I., Mijares-Rojas I.A., Villarreal-Leal R.A., et al. Heat shock protein 60 and cardiovascular diseases: An intricate love-hate story. *Med Res Rev.* 2021;41(1):29-71. doi:10.1002/med.21723.

138. Kuk J.L., Rotondi M., Sui X., et al. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes.* 2018;8(5):305-312. doi:10.1111/cob.12263.

139. Kurose S., Onishi K., Takao N., et al. Association of serum adiponectin and myostatin levels with skeletal muscle in patients with obesity: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245678. doi:10.1371/journal.pone.0245678.

140. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.M. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules.* 2020;10(2):291. doi:10.3390/biom10020291.

141. Lakkis J.I., Weir M.R. Obesity and Kidney Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):157-167. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.005.

142. Landecho M.F., Tuero C., Valentí V., et al. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 2019;11(11):2664. doi:10.3390/nu11112664.
143. Larsson S.C., Spyrou N., Mantzoros C.S. Body fatness associations with cancer: evidence from recent epidemiological studies and future directions. *Metabolism*. 2022;137:155326. doi:10.1016/j.metabol.2022.155326.
144. Lazar-Poloczek E., Romuk E., Jachec W., et al. Levels of TNF- α and Soluble TNF Receptors in Normal-Weight, Overweight and Obese Patients with Dilated Non-Ischemic Cardiomyopathy: Does Anti-TNF Therapy Still Have Potential to Be Used in Heart Failure Depending on BMI? *Biomedicines*. 2022; 10(11):2959. doi:10.3390/biomedicines10112959.
145. Lee M. J. Transforming growth factor beta superfamily regulation of adipose tissue biology in obesity. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2018;1864(4A):1160-1171. doi:10.1016/j.bbadis.2018.01.025.
146. Li H., Herrmann T., Seeßle J., et al. Role of fatty acid transport protein 4 in metabolic tissues: insights into obesity and fatty liver disease. *Biosci Rep*. 2022;42(6):BSR20211854. doi:10.1042/BSR20211854.
147. Li H., Zhang Z., Feng D., et al. PGRN exerts inflammatory effects via SIRT1-NF- κ B in adipose insulin resistance. *J Mol Endocrinol*. 2020;64(3):181-193. doi:10.1530/JME-19-0211.
148. Li Y., Shi B., Li S. Association between serum chemerin concentrations and clinical indices in obesity or metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e113915. doi:10.1371/journal.pone.0113915.
149. Liu Z., Liang S., Que S., et al. Meta-Analysis of Adiponectin as a Biomarker for the Detection of Metabolic Syndrome. *Front. Physiol*. 2018;9:1238. doi:10.3389/fphys.2018.01238.
150. Lone J.B., Koh W.Y., Parray H.A., et al. Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities. *Microb Pathog*. 2018;124:266-271. doi:10.1016/j.micpath.2018.08.036.
151. Ludwig M.S., Minguetti-Camara V.C., Heck T.G., et al. Short-term but not long-term hypoglycaemia enhances plasma levels and hepatic expression of HSP72 in insulin-treated rats: an effect associated with increased IL-6 levels but not with IL-10 or TNF α . *Mol Cell Biochem*. 2014; 397:97-107. doi:10.1007/s11010-014-2176-2.
152. Lustig R.H., Collier D., Kassotis C., et al. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochem Pharmacol*. 2022;199:115012. doi:10.1016/j.bcp.2022.115012.
153. Osés M., Sanchez J.M., Portillo M.P., et al. Circulating miRNAs as biomarkers of obesity and obesity-associated comorbidities in children and adolescents: a systematic review. *Nutrients*. 2019; 11(12):2890. doi:10.3390/nu11122890.
154. Mandal S., Hart N. Respiratory complications of obesity. *Clin Med (Lond)*. 2012;12(1):75-8. doi:10.7861/clinmedicine.12-1-75.
155. Mangge H, Almer G, Zelzer S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in early and advanced phases of obesity. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1539-1545. doi:10.1515/CCLM.2011.627.

156. Marion D.M.S.V., Lanter E.A.H., Ramos K.S., et al. Evaluating Serum Heat Shock Protein Levels as Novel Biomarkers for Atrial Fibrillation. *Cells*. 2020;9(9): 2105. doi:10.3390/cells9092105.
157. Märker T., Kriebel J., Wohlrab U., et al. Adipocytes from New Zealand obese mice exhibit aberrant proinflammatory reactivity to the stress signal heat shock protein 60. *J Diabetes Res*. 2014;2014:187153. doi:10.1155/2014/187153.
158. Märker T., Sell H., Zillesen P., et al. Heat shock protein 60 as a mediator of adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Diabetes*. 2012;61(3):615-25. doi:10.2337/db10-1574.
159. Marques V., Afonso M.B., Bierig N., et al. Adiponectin, Leptin, and IGF-1 Are Useful Diagnostic and Stratification Biomarkers of NAFLD. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:683250. doi:10.3389/fmed.2021.683250.
160. Marti A., Morell-Azanza L., Rendo-Urteaga T., et al. Serum and gene expression levels of CT-1, IL-6, and TNF- α after a lifestyle intervention in obese children. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):217-222. doi:10.1111/pedi.12561.
161. Mathew H., Castracane V.D., Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2018;86:18-32. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.006.
162. Matouskova P., Hanouskova B., Skalova L. MicroRNAs as Potential Regulators of Glutathione Peroxidases Expression and Their Role in Obesity and Related Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1199. doi:10.3390/ijms19041199.
163. Maurya R., Sebastian P., Namdeo M., et al. COVID-19 Severity in Obesity: Leptin and Inflammatory Cytokine Interplay in the Link Between High Morbidity and Mortality. *Front Immunol*. 2021;12:649359. doi:10.3389/fimmu.2021.649359.
164. Melone M., Wilsie L., Palyha O., et al. Discovery of a New Role of Human Resistin in Hepatocyte Low-Density Lipoprotein Receptor Suppression Mediated in Part by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9. *J. Am Coll. Cardiol*. 2012;59(19):1697-705. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.064.
165. Mieth S., Karsonova A., Karaulov A., Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):685-693. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.011.
166. Montazerifar F., Bolouri A., Paghalea R.S., et al. Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(4): 348-353. doi:10.5935/abc.20160134.
167. Mosialou I., Shikhel S., Luo N., et al. Lipocalin-2 counteracts metabolic dysregulation in obesity and diabetes. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20191261. doi:10.1084/jem.20191261.
168. Moura C.S., Lollo P.C.B., Morato P.N., Amaya-Farfan J. Dietary Nutrients and Bioactive Substances Modulate Heat Shock Protein (HSP) Expression: A Review. *Nutrients*. 2018;10(6):683. doi:10.3390/nu10060683.
169. Mulyani W.R.W., Sanjiwani M.I.D., Sandra, Prabawa I.P.Y., et al. Chaperone-Based Therapeutic Target Innovation: Heat Shock Protein 70 (HSP70) for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:559-568. doi:10.2147/DMSO.S232133.
170. Murahovschi V., Pivovarova O., Ilkavets I., et al. WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes*. 2015;64(3):856-66. doi:10.2337/db14-0444.

171. Nagaraju G.P., Aliya S., Alese O.B. Role of adiponectin in obesity related gastrointestinal carcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(1):83-93. doi:10.1016/j.cytogfr.2014.06.007.
172. Nagrani R., Foraita R., Gianfagna F., et al. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS/I. Family study and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):7189. doi:10.1038/s41598-020-64031-2.
173. Nakamura R., Okura T., Fujioka Y., et al. Serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration is associated with insulin resistance in peripheral tissues, A clinical study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179737. doi:10.1371/journal.pone.0179737.
174. Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R., Fahmy N.F. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. *Infect Drug Resist.* 2021;14:4015-4025. doi:10.2147/IDR.S329004.
175. Naz Sh., Sandhu Q.Sh., Akhtar A., et al. Serum Levels of Visfatin and Interleukin-6 in Non-Obese Versus Obese Men with Coronary Artery Disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27(2):71-74.
176. Nicolaidis N.C., Kyrazi E., Lamprokostopoulou A., et al. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):6-19. doi:10.1159/000362736.
177. Nikanfar S., Oghbaei H., Rastgar Rezaei Y., et al. Role of adipokines in the ovarian function: Oogenesis and steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;209:105852. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105852.
178. Nimptsch K., Konigorski S., Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism.* 2019;92:61-70. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.006.
179. Niu H. M., Liu C. L. The aberrant expression of Smad6 and TGF- β in obesity linked cardiac disease. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2017; 21(1):138-142.
180. Oliva K., Barker G., Rice G.E., et al. 2D-DIGE to identify proteins associated with gestational diabetes in omental adipose tissue. *J Endocrinol* 2013;218:165-78. doi:10.1530/JOE-13-0010.
181. Olzmann J.A., Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(3):137-155. doi:10.1038/s41580-018-0085-z.
182. Ortiz-Dosal A., Rodil-Garcia P., Salazar-Olivo L.A. Circulating microRNAs in human obesity: a systematic review. *Biomarkers.* 2019;24(6):499-509. doi:10.1080/1354750X.2019.1606279.
183. Paillaud E., Poisson J., Granier C., et al. Serum Leptin Levels, Nutritional Status, and the Risk of Healthcare-Associated Infections in Hospitalized Older Adults. *Nutrients.* 2022;14(1):226. doi:10.3390/nu14010226.
184. Pang J., Nguyen V.T., Rhodes D.H., et al. Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1435-1443. doi:10.1007/s40618-016-0515-8.

185. Parcha V., Patel N., Kalra R., et al. Obesity and Serial NT-proBNP Levels in Guided Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the GUIDE-IT Trial. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e018689. doi:10.1161/JAHA.120.018689.
186. Pastor-Villaescusa B., Anguita-Ruiz A., Cañete M.D., et al. Genetic polymorphism of PPAR gamma modified the effects of metformin on BMI z-score in obese children. *Ann. Nutr. Metab.* 2017;71:354. doi:10.1159/000480486.
187. Patsouris D., Cao J.J., Vial G., et al. Insulin resistance is associated with MCP1-mediated macrophage accumulation in skeletal muscle in mice and humans. *PLoS One.* 2014;9(10):e110653. doi:10.1371/journal.pone.0110653.
188. Peng Y., Yang H., Song J., et al. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:845165. doi:10.3389/fendo.2022.845165.
189. Pereira S., Cline D.L., Glavas M.M., et al. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev.* 2021;42(1):1-28. doi:10.1210/endrev/bnaa027.
190. Pirowska M., Obtulowicz A., Lipko-Godlewska S., et al. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor α in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(4):360-366. doi:10.5114/ada.2018.77665.
191. Pirowska M., Podolec K., Lipko-Godlewska S., et al. Level of inflammatory cytokines tumour necrosis factor α , interleukins 12, 23 and 17 in patients with psoriasis in the context of metabolic syndrome. *Postepy dermatologii i alergologii.* 2019;36(1):70-75. doi:10.5114/ada.2018.73136.
192. Qin Z., Yang Q., Yang M., et al. Serum leptin concentration can predict cardiovascular outcomes and all-cause death in maintenance hemodialysis patients. *Clin Chim Acta.* 2021;520:87-94. doi:10.1016/j.cca.2021.06.003.
193. Quan, L.L., Wang, H., Tian, Y., et al. Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: A meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19:614-623.
194. Radzicka-Mularczyk S., Zaborowski M.P., Brazert J., Pietryga M. Serum visfatin as a metabolic biomarker in obese patients with gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2021;46(4):396-405. doi:10.23736/S2724-6507.20.03280-0.
195. Ranek M.J., Stachowski M.J., Kirk J.A., Willis M.S. The role of heat shock proteins and co-chaperones in heart failure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1738):20160530. doi:10.1098/rstb.2016.0530.
196. Rashad N.M., El-Shal A.S., Etewa R.L., Wadea F.M. Lipocalin-2 expression and serum levels as early predictors of type 2 diabetes mellitus in obese women. *IUBMB Life.* 2017;69(2):88-97. doi:10.1002/iub.1594.
197. Ren Y., Zhao H., Yin C., et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:873699. doi:10.3389/fendo.2022.873699.

198. Resende C.M.M., Silva H., Campello C.P., et al. Polymorphisms on rs9939609 FTO and rs17782313 MC4R genes in children and adolescent obesity: A systematic review. *Nutrition*. 2021;91-92, 111474.
199. Ritossa F. Discovery of the heat shock response. *Cell Stress Chaperones*. 1996;1(2):97-8. doi:10.1379/1466-1268(1996)001<0097:dothsr>2.3.co;2.
200. Brocchieri L., Conway de Macario E., Macario A.J. hsp70 genes in the human genome: Conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions. *BMC Evol Biol*. 2008;8:19. doi:10.1186/1471-2148-8-19.
201. Rodríguez-Iturbe B., Johnson R.J. Heat shock proteins and cardiovascular disease. *Physiol Int*. 2018;105(1):19-37. doi:10.1556/2060.105.2018.1.4.
202. Rogers R.S., Morris E.M., Wheatley J.L., et al. Deficiency in the Heat Stress Response Could Underlie Susceptibility to Metabolic Disease. *Diabetes*. 2016;65(11):3341-3351. doi:10.2337/db16-0292.
203. Rosen E.D., Spiegelman B.M. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20-44. doi:10.1016/j.cell.2013.12.012.
204. Rovella V., Rodia G., Di Daniele F., et al. Association of Gut Hormones and Microbiota with Vascular Dysfunction in Obesity. *Nutrients*. 2021;13(2):613. doi:10.3390/nu13020613.
205. Ruiz-Ojeda F.J., Méndez-Gutiérrez A., Aguilera C.M., Plaza-Díaz J. Extracellular Matrix Remodeling of Adipose Tissue in Obesity and Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4888. doi:10.3390/ijms20194888.
206. Sanchez-Jimenez F., Perez-Perez A, de la Cruz-Merino L., Sanchez-Margalet V. Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. *Front Oncol*. 2019;9:596. doi:10.3389/fonc.2019.00596.
207. Sanchez-Ortega H., Jiménez-Cortegana C., Novalbos-Ruiz J.P., et al. Role of Leptin as a Link between Asthma and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):546. doi:10.3390/ijms24010546.
208. Scheja L., Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):507-524. doi:10.1038/s41574-019-0230-6.
209. Schinzari F., Cardillo C. Intricacies of the endothelin system in human obesity: role in the development of complications and potential as a therapeutic target. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(9):563-569. doi:10.1139/cjpp-2019-0651.
210. Schmid A., Hochberg A., Kreiß A.F., et al. Role of progranulin in adipose tissue innate immunity. *Cytokine*. 2020;125:154796. doi:10.1016/j.cyto.2019.154796.
211. Schmitt L.O., Gaspar JM. Obesity-Induced Brain Neuroinflammatory and Mitochondrial Changes. *Metabolites*. 2023;13(1):86. doi:10.3390/metabo13010086.
212. Schopf F.H., Biebl M.M., Buchner J.: The HSP90 chaperone machinery. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2017;1:345-360. doi:10.1038/nrm.2017.20.
213. Schulte D.M., Türk K., Beckmann A., et al. Effect of various weight loss interventions on serum NT-proBNP concentration in severe obese subjects without clinical manifest heart failure. *Sci Rep*. 2021;11(1):10096. doi:10.1038/s41598-021-89426-7.

214. Schulze M.B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558-566. doi:10.1007/s00125-018-4787-8.
215. Sell H., Poitou C., Habich C., et al. Heat Shock Protein 60 in Obesity: Effect of Bariatric Surgery and its Relation to Inflammation and Cardiovascular Risk. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(12):2108-2114. doi:10.1002/oby.22014.
216. Sharma A., Lavie C.J., Borer J.S., et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1428-34. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.024.
217. Sikaris K.A. The clinical biochemistry of obesity-more than skin deep. *Heart Lung Circ*. 2007;16 Suppl 3: S45-50. doi:10.1016/j.hlc.2007.05.001.
218. Silveira A., Gomes J., Roque F., et al. MicroRNAs in Obesity-Associated Disorders: The Role of Exercise Training. *Obes Facts*. 2022;15(2):105-117. doi:10.1159/000517849.
219. Socol C.T., Chira A., Martinez-Sanchez M.A., et al. Leptin Signaling in Obesity and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4713. doi:10.3390/ijms23094713.
220. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;(42):937-48. doi:10.1038/ng.686.
221. Suarez-Álvarez K., Solis-Lozano L., Leon-Cabrera S., et al. Serum IL-12 is increased in Mexican obese subjects and associated with low-grade inflammation and obesity-related parameters. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:967067. doi:10.1155/2013/967067.
222. Suminska M., Podgorski R., Bogusz-Gorna K., et al. Historical and cultural aspects of obesity: From a symbol of wealth and prosperity to the epidemic of the 21st century. *Obes Rev*. 2022;23(6):e13440. doi:10.1111/obr.13440.
223. Szymczak-Pajor I., Miazek K., Selmi A., et al. The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders? *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):956. doi:10.3390/ijms23020956.
224. Tao S., Huang Y.Q., Cai A.P., et al. Association of Serum Omentin-1 Concentrations with the Presence of Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit*. 2016;22:4749-4754. doi:10.12659/msm.898202.
225. Tavallaie S., Rahsepar A.A., Abdi H., et al. Association between indices of body mass and antibody titers to heat-shock protein-27 in healthy subjects. *Clin Biochem*. 2012;45(1-2):144-7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.09.022.
226. Terra X., Quintero Y., Auguet T., et al. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):539-47. doi:10.1530/EJE-10-1195.
227. Tiss A., Khadir A., Abubaker J., et al. Immunohistochemical profiling of the heat shock response in obese non-diabetic subjects revealed impaired expression of heat shock proteins in the adipose tissue. *Lipids Health Dis*. 2014;13:106. doi:10.1186/1476-511X-13-106.

228. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027-1031. doi:10.1038/nature05414
229. Urano T., Suzuki Y., Iwaki T., et al. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets*. 2019;20:1695-701. doi:10.2174/1389450120666190715102510.
230. Utsal L., Tillmann V., Zilmer M., et al. Serum interferon gamma concentration is associated with bone mineral density in overweight boys. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(2):175-80. doi:10.1007/s40618-013-0029-6.
231. Vandebergh M., Becelaere S., Dubois B., Goris A. Body Mass Index, Interleukin-6 Signaling and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *Front Immunol*. 2022;13:834644. doi:10.3389/fimmu.2022.834644.
232. Vettori A., Pompucci G., Paolini B., et al. GeneobProject. Genetic background, nutrition and obesity: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(4):1751-1761. doi:10.26355/eurev_201902_17137.
233. Vianello E., Kalousova M., Dozio E., et al. Osteopontin: The Molecular Bridge between Fat and Cardiac-Renal Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5568. doi:10.3390/ijms21155568.
234. Viridis A., Colucci R., Bernardini N., et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α . *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):341-348. doi:10.1210/jc.2018-00512.
235. Wang J., Yang Y.M., Zhu J., et al. Obesity paradox in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1356-8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.264.
236. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;44:38-50. doi:10.1016/j.cytogfr.2018.10.002.
237. Warbrick I., Rabkin S.W. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev*. 2019;20(5):701-712. doi:10.1111/obr.12828.
238. Warrington N.M., Howe L.D., Paternoster L., et al. A genome-wide association study of body mass index across early life and childhood. *Int J Epidemiol*. 2015;44(2):700-12. doi:10.1093/ije/dyv077.
239. Weigert J., Neumeier M., Wanninger J., et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1404-1411. doi:10.1093/ije/dyv077.
240. Xu T., Li Y., Su Y., et al. Serum omentin-1 and risk of one-year mortality in patients with ischemic stroke. *Clin Chim Acta*. 2020;505:167-171. doi:10.1016/j.cca.2020.03.007.
241. Yildirim Ö., Tatar E. The Roles of Heat Shock Protein-60 and 70 and Inflammation in Obesity-Related Kidney Disease. *Cureus*. 2022;14(9):e28675. doi:10.7759/cureus.28675.
242. Yin C., Zhang H., Zhang M, Xiao Y. Adropin and apelin-12 efficiently predict metabolic syndrome in obese children. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1132-1139. doi:10.1111/pedi.13101.

243. Zaki M., Kamal S., Ezzat W., et al. Serum apelin levels and metabolic risk markers in obese women. *J Genet Eng Biotechnol.* 2017;15(2):423-429. doi:10.1016/j.jgeb.2017.05.002.
244. Zengi S., Zengi O., Kirankaya A., et al. Serum omentin-1 levels in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(3):247-251. doi:10.1515/jpem-2018-0231.
245. Zhang Y., Li Y., Yu L., Zhou L. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(25):41529-41537. doi:10.18632/oncotarget.17561.
246. Zhang Y., Peltonen M., Andersson-Assarsson J.C., et al. Elevated adiponectin predicts the development of rheumatoid arthritis in subjects with obesity. *Scand J Rheumatol.* 2020;49(6):452-460. doi:10.1080/03009742.2020.1753808.
247. Zhen S., Ma Y., Han Y., et al. Serum galectin-3BP as a novel marker of obesity and metabolic syndrome in Chinese adolescents. *BMJ Open Diab Res Care.* 2021; 9:e001894. doi:10.1136/bmjdr-2020-001894.
248. Zubanova V., Cervinkova Z., Kucera O., Palicka V. The Connection between MicroRNAs from Visceral Adipose Tissue and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021;64(1):1-7. doi:10.14712/18059694.2021.1.
249. Zulfania, K. A., Ghaffar T., Kainat A., et al. Correlation between serum leptin level and Body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes Mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(1):3-6. doi:10.5455/JPMA.301135.
250. Zwick R.K., Guerrero-Juarez C.F., Horsley V., Plikus M.V. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metab.* 2018;27(1): 68-83. doi:10.1016/j.cmet.2017.12.002.

Тимофеев Ю. С., Джиева О. Н., Драпкина О. М

**Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные
и клинико-лабораторные аспекты**

Монография

Редактор, корректор Е. А. Рыжов
Дизайн макета Д. В. Никонов
Дизайн обложки М. В. Авакова
Подготовка к печати Е. Ю. Добрынина

Подписано к печати 15.01.2024
Формат издания 70x100 1/16
Гарнитура Newton
Тираж 1000 экз.

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)
101000, г. Москва, Петроверигский пер, д. 10, стр. 3
e-mail: info@ropniz.ru
www.ropniz.ru

Издатель: ООО "Силищя-Полиграф"
119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Типография: ООО "ТИПОГРАФИЯ ПМГ"
125315, г. Москва, Ленинградский проспект,
дом 80, корпус 30, помещение I, комната 54
www.pmg.ru

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

2024

