

# WNT-СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ И ЕГО СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ: РОЛЬ DVL-1 И WIF-1

Снимщикова И.А., Плотникова М.О., Кулакова А.С.,  
Якушкина Н.Ю.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

**Резюме.** Ожирение является глобальной проблемой здравоохранения на протяжении последних десятилетий. Поиск новых путей в борьбе с избыточным весом и ожирением приводит к более глубокому пониманию патогенетических механизмов, лежащих в основе данного состояния, и с каждым новым исследованием происходит расширение взгляда на проблему с точки зрения, в первую очередь, иммунологических аспектов. Несмотря на активное изучение WNT сигнальной системы в последние годы, в доступной литературе имеется небольшое количество работ, посвященных определению компонентов данного сигнального пути в сыворотке крови людей, страдающих ожирением, и практически нет работ по исследованию WIF-1 и DVL-1. Цель работы – изучение белков WNT-сигнальной системы (DVL-1, WIF-1) в сыворотке крови лиц с избыточной массой тела и ожирением. Обследовано 210 пациентов в возрасте от 19 до 65 лет, распределенных на 4 группы: I – лица с нормальной массой тела, II – пациенты с избыточной массой тела; III – лица с метаболически здоровым ожирением, IV – пациенты с метаболически нездоровым ожирением с использованием общеклинических и иммунологических методов исследования. В ходе исследования получены данные о концентрации DVL-1 и WIF-1 в сыворотке крови пациентов с избыточной массой тела, метаболически здоровым и нездоровым ожирением, описаны корреляционный взаимосвязи данных протеинов WNT-сигнального пути с клинико-лабораторными показателями. У пациентов, страдающих ожирением, выявлены статистически значимые изменения значений компонентов WNT-сигнальной системы в сыворотке крови: повышение уровня DVL-1, а также нарастание уровня WIF-1 с увеличением степени ожирения у метаболически здоровых лиц. Выявлены корреляции DVL-1 и показателями липидного спектра; WIF-1 с показателями холестерина профиля, лейкоцитами и скоростью оседания эритроцитов. Таким образом, патогенез ожирения представляет собой многогранный процесс, в котором принимают участие различные иммунопатологические механизмы, включая основные сигнальные системы, где одну из ведущих ролей играет WNT-сигнальный путь. И хотя некоторые эффекты, опосредованные DVL-1 и WIF-1, были в последнее время выяснены, детали их интеграции являются тем недостающим

## Адрес для переписки:

Плотникова Мария Олеговна  
ФГБОУ ВО «Орловский государственный  
университет имени И.С. Тургенева»  
302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, 95.  
Тел.: 8 (910) 748-29-29.  
E-mail: snimshikova@mail.ru

## Address for correspondence:

Maria O. Plotnikova  
Turgenev State University of Orel  
95 Komsomolskaya St  
Orel  
302026 Russian Federation  
Phone: + 7 (910) 748-29-29.  
E-mail: snimshikova@mail.ru

## Образец цитирования:

И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова, А.С. Кулакова,  
Н.Ю. Якушкина «WNT-сигнальный путь и его связь с  
метаболическими нарушениями: роль DVL-1 и WIF-1»  
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,  
№ 3. С. 545-552.  
doi: 10.46235/1028-7221-16930-WSP

© Снимщикова И.А. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

I.A. Snimshchikova, M.O. Plotnikova, A.S. Kulakova,  
N.Yu. Yakushkina “WNT signaling pathway and its connection  
with metabolic disorders: the role of DVL-1 and WIF-1”,  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 545-552.  
doi: 10.46235/1028-7221-16930-WSP

© Snimshchikova I.A. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16930-WSP

звенном, которое необходимо дополнительно исследовать, чтобы лучше понять иммунопатогенез метавоспаления при ожирении.

*Ключевые слова:* ожирение, DVL-1, WIF-1, WNT-сигнальный путь, метаболически здоровое ожирение, метаболически нездоровое ожирение

## WNT SIGNALING PATHWAY AND ITS CONNECTION WITH METABOLIC DISORDERS: THE ROLE OF DVL-1 AND WIF-1

Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O., Kulakova A.S., Yakushkina N.Yu.

*Turgenev State University of Orel, Orel, Russian Federation*

**Abstract.** Obesity has been a global health problem over the past decades. The search for new ways in the fight against overweight and obesity leads to a deeper understanding of the pathogenetic mechanisms underlying this condition, and with each new study, the understanding of the problem expands first of all from the immunological approach. Despite the active study of the WNT signaling system in recent years, the available literature contains a small number of studies devoted to determining the components of this signaling pathway in the blood serum of obese people, and virtually no studies on WIF-1 and DVL-1. Purpose of the work: to study DVL-1 and WIF-1 in the blood serum of overweight and obese individuals. Patients (n = 210, aged 19 to 65) were examined, divided into 4 groups: I – people with normal body weight, II – patients with excess body weight; III – patients with metabolically healthy obesity, and IV – patients with metabolically unhealthy obesity using general clinical and immunological research methods. The study obtained data on the concentrations of DVL-1 and WIF-1 in the blood serum of patients with overweight, metabolically healthy and unhealthy obesity, and described the correlation between these proteins of the WNT-signaling pathway and clinical and laboratory parameters. In obese patients, statistically significant changes in the values of the components of the WNT signaling system in the blood serum were detected: an increase in the level of DVL-1, as well as an increase in the level of WIF-1 with an increase in the degree of obesity in metabolically healthy individuals. Correlations between DVL-1 and lipid spectrum indicators; between WIF-1 with cholesterol profile, leukocytes and erythrocyte sedimentation rate were revealed. The pathogenesis of obesity is a complex process in which various immunopathological mechanisms, where the WNT signaling pathway plays one of the leading roles. Although some of the effects mediated by DVL-1 and WIF-1 have recently been elucidated, the details of their integration are a missing link that must be further explored for better understanding of the immunopathogenesis of metainflammation in obesity.

*Keywords:* obesity, DVL-1, WIF-1, WNT-signaling system, metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity

### Введение

Ожирение является одной из наиболее актуальных проблем современного общества. В настоящее время более 650 миллионов взрослых и 340 миллионов детей в мире страдают ожирением. По оценкам ВОЗ в 2022 г. ожирение регистрировалось у каждого восьмого человека. При сохранении аналогичных тенденций к 2030 году каждый пятый житель планеты будет страдать ожирением, что обосновывает актуальность поиска новых путей в борьбе с избыточным весом и ожирением и необходимость более глубокого изучения его патогенетических механизмов [11, 14].

Согласно современным данным, ожирение представляет собой хронический воспалительный процесс низкой степени активности с метаболической дисрегуляцией (метавоспаление), наблюдающийся во всех тканях, участвующих в энергетическом гомеостазе, и характеризующийся дисфункцией адипоцитов, рекрутированием иммунцитов, аномальной выработкой цитокинов и других регуляторных пептидов [15]. Вместе с тем, молекулярные события, опосредующие развитие метавоспаления остаются недостаточно изученными.

Достижения в области изучения клеточных и сигнальных основ взаимодействия иммунитета

и метаболизма позволило расширить понимание патофизиологических механизмов ожирения и сформулировать концепцию иммунометаболизма [15].

Многочисленными исследованиями установлена взаимосвязь ожирения с высоким риском развития метаболических нарушений (инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия и др.) и ассоциированных с ними заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др. [6, 14, 15].

Однако в целом ряде работ приводятся данные о том, что ожирение не всегда сопровождается метаболическими нарушениями, что позволило выделить фенотип ожирения, при котором отсутствуют какие-либо значимые кардиометаболические нарушения, обозначаемый как «метаболически здоровое ожирение» (МЗО) и фенотип, относящийся к «метаболически нездоровому ожирению» (МНЗО) у лиц, имеющих помимо ожирения, сопутствующие кардиометаболические нарушения [3, 6].

В доступной литературе приводятся данные, в которых МЗО не является стабильным фенотипом и представляет собой ряд непрерывных ассоциаций между ожирением и дисфункциональными метаболическими, воспалительными и иммунными процессами, а пациенты с МЗО в долгосрочной перспективе имеют высокий риск развития кардиометаболических заболеваний [3, 6]. Вместе с тем, фундаментальные механизмы, лежащие в основе иммунометаболического профилирования при различных фенотипах ожирения, остаются недостаточно изученными.

В настоящее время активно изучаются как регуляторные механизмы метаболической адаптации иммунных клеток, так и особенности влияния иммунной системы на метаболическую передачу сигналов при ожирении [15].

Одним из перспективных направлений изучения иммунопатогенеза метавоспаления при ожирении является исследование WNT-сигналинга, связанного с множеством иммунобиологических процессов как в эмбриональном, так и постнатальном периоде, отвечающего за дифференцировку, пролиферацию и миграцию клеток, а также вовлеченного в патогенез кардиометаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

На сегодняшний день описано три сигнальных каскада, активируемых морфогенными белками семейства WNT: сигнальный путь с участием  $\beta$ -катенина – канонический, а также два неканонических: WNT/ $\text{Ca}^{2+}$  и путь планарной клеточной поляриности (PCP), не зависящих от  $\beta$ -катенина [4, 5, 8]. Канонический WNT-сигналинг регулируется на разных уровнях. Ключевым событием при активации канонического

сигнального каскада WNT является стабилизация  $\beta$ -катенина. В отсутствие активирующего сигнала концентрация  $\beta$ -катенина в ядре и цитоплазме поддерживается на сравнительно низком уровне. Это достигается при помощи специального комплекса «деградации», включающего белки Axin, APC (adenomatous polyposis coli) и протеинкиназу GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ). В составе комплекса  $\beta$ -катенин подвергается фосфорилированию, что служит сигналом для его последующего разрушения.

Активация канонического сигнального пути WNT связана с образованием тройственного комплекса, состоящего из WNT-лиганда, рецептора из семейства Fzd и корецептора LRP5/6, и сопровождается рекрутированием во внутриклеточный домен рецептора Fzd морфогенного белка DVL (Dishevelled), который, ингибируя компоненты комплекса деградации, способствует накоплению  $\beta$ -катенина в цитоплазме, транслокации в ядро и запуску каскада активации транскрипционных факторов и генов-мишеней, связанных с WNT [4, 5]. Несмотря на то, что в фундаментальных исследованиях показана центральная роль DVL в распространении WNT-сигнала [13], молекулярные механизмы, опосредующие участие DVL в неканонических WNT/ $\text{Ca}^{2+}$  и PCP-путях передачи сигнала еще предстоит выяснить.

На сегодняшний день DVL-1 является наименее изученным среди компонентов WNT-сигнального пути, а его роль в метавоспалении до конца не определена.

Передача сигналов WNT модулируется различными внеклеточными антагонистами. Большинство авторов сходится во мнении, что WIF-1 (WNT-ингибирующий фактор 1) – один из основных регуляторов WNT-каскада, который может напрямую взаимодействовать с различными WNT лигандами и препятствовать их связыванию с рецепторами. Кроме того, результаты ряда экспериментальных исследований по профилированию экспрессии WIF-1 показали, что WIF-1, по всей видимости, является центральным игроком в динамическом контроле передачи сигналов WNT посредством механизма регуляторной обратной связи [12].

Несмотря на активное изучение WNT-сигнального пути во всем мире, имеется небольшое количество работ, посвященных определению компонентов данной системы в сыворотке крови людей, страдающих ожирением [4], и практически нет работ, исследующих WIF-1 и DVL-1. Этим был обусловлен наш интерес к изучению данных морфогенных белков WNT-сигнальной системы у лиц с избыточной массой тела и ожи-

рением, что и определило цель нашего исследования.

## Материалы и методы

Нами было обследовано 210 пациентов (от 19 до 65 лет) с избыточной массой тела и ожирением, которые были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту и полу: I (контрольная группа) – лица с нормальной массой тела ( $n = 45$ ); II – пациенты с избыточной массой тела и индексом массы тела (ИМТ) 25–29,9 ( $n = 77$ ); III – пациенты с МЗО (ИМТ  $\geq 30$ , без кардиометаболических нарушений по результатам лабораторного и инструментального обследования и данным анамнеза;  $n = 56$ ); IV – пациенты с МНЗО (ИМТ  $\geq 30$  с наличием кардиометаболических нарушений по результатам обследования;  $n = 32$ ).

Для определения метаболического статуса лиц с ожирением использовались критерии в соответствии с международными стандартами [6]. Диагностика избыточной массы тела, ожирения и оценка его степени проводилась методом Кетле.

В исследование не включались пациенты при наличии сопутствующей патологии в стадии обострения и/или декомпенсации, острых инфекционных заболеваний, сахарного диабета, беременности, получавшие иммуносупрессивную терапию.

Работа выполнена в соответствии со стандартами GCP и одобрена Этическим комитетом ОГУ им. И.С. Тургенева. От каждого пациента получено добровольное информированное согласие.

В исследовании был применен комплекс общеклинических и иммунологических методов, включавших определение и оценку антропометрических данных, клинических и биохимических показателей периферической крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови: общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, липидный профиль, креатинин).

В соответствии с целью работы у всех больных определяли уровень белков DVL-1, WIF-1 в сыворотке крови. Забор венозной крови осуществлялся утром натощак в объеме 10 мл. Полученную центрифугированием сыворотку хранили при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Sunlong Biotech Co (Китай).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 3.1.10 (Россия, 2023). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреля-

ции Спирмена. Все данные в статье представлены в виде (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$ ). Сравнение двух групп производилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью шкалы Чеддока. Все статистические сравнения были двусторонними, значение  $p < 0,05$  считались статистически значимым.

Работа выполнена в ОГУ имени И.С. Тургенева в рамках государственного задания № 075-00196-24-02 на 2024 год, проект № FSGN-2024-0007 (1023110800218-7-3.2.4;3.1.3;2.6.1).

## Результаты и обсуждение

Учитывая, что в настоящее время имеются лишь единичные работы, описывающие роль DVL-1, участвующего как в канонической, так и неканонической передаче WNT-сигналов при адипогенезе, представляло интерес оценить его концентрацию в сыворотке крови пациентов. В результате определения содержания белка DVL-1 в сыворотке крови исследуемых лиц выявлена широкая вариабельность значений. Так, у пациентов II группы уровень DVL-1 находился в диапазоне от 108,0 до 575,0 пг/мл, и в среднем лишь незначительно превышал показатели контрольной группы (110 (100–260,0) пг/мл). В то время как у больных III и IV групп сывороточная концентрация DVL-1 в 4–5 раз превышала аналогичные показатели, полученные у лиц с нормальной массой тела ( $p < 0,001$ ), составив 505 (325–700) и 482,5 (360–696,75) пг/мл соответственно. При этом у 40,0% пациентов с нормальной массой тела регистрировалось минимальное пороговое значение DVL-1, а у 32,1% лиц с МЗО и у 25,0% пациентов с МНЗО были установлены максимальные значения показателя, превышающие 700 пг/мл, что может свидетельствовать об увеличении экспрессии DVL-1 в процессе адипогенеза.

Не было установлено достоверных корреляционных зависимостей между DVL-1 и уровнем артериального давления, показателями общего анализа крови, глюкозы, АЛТ, АСТ, общим белком, билирубином, креатинином, возрастом и полом.

Статистически значимые результаты проведенного нами корреляционного анализа сывороточного уровня DVL-1 с лабораторными показателями и ИМТ пациентов с МНЗО и МЗО представлены в таблице 1.

Статистически значимые корреляционные зависимости, отмеченные между DVL-1, общим холестерином, ЛПНП, ЛПВП подтверждают роль DVL-1 в качестве молекулярного медиатора, объ-

**ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ВЗАИМОСВЯЗИ DVL-1 И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПЕРЕМЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С МЗО И МНЗО**

TABLE 1. RESULTS OF THE ANALYSIS OF THE CORRELATION BETWEEN DVL-1 AND QUANTITATIVE VARIABLES IN PATIENTS WITH MHO AND MUHO

Показатели Indicators	Характеристика корреляционной связи Characteristics of correlation					
	МЗО MHO			МНЗО MUHO		
	ρ	Теснота связи Connection tightness	ρ	ρ	Теснота связи Connection tightness	ρ
<b>DVL-1 – ИМТ</b> DVL-1 – BMI	0,629	<b>Заметная</b> Noticeable	< 0,001*	0,530	<b>Заметная</b> Noticeable	0,002*
<b>DVL-1 – триглицериды</b> DVL-1 – triglycerides	0,277	<b>Слабая</b> Weak	0,153	0,410	<b>Умеренная</b> Moderate	0,020*
<b>DVL-1 – ЛПВП</b> DVL-1 – HDL	-0,175	<b>Слабая</b> Weak	0,372	-0,359	<b>Умеренная</b> Moderate	0,043*
<b>DVL-1 – ЛПНП</b> DVL-1 – LDL	0,401	<b>Умеренная</b> Moderate	0,034*	0,302	<b>Умеренная</b> Moderate	0,093
<b>DVL-1 – ЛПОНП</b> DVL-1 – VLDL	0,305	<b>Умеренная</b> Moderate	0,114	0,208	<b>Слабая</b> Weak	0,254
<b>DVL-1 – коэффициент атерогенности</b> DVL-1 – atherogenic coefficient	0,291	<b>Слабая</b> Weak	0,133	0,407	<b>Умеренная</b> Moderate	0,021*
<b>DVL-1 – общий холестерин</b> DVL-1 – total cholesterol	0,319	<b>Умеренная</b> Moderate	0,098	0,395	<b>Умеренная</b> Moderate	0,025*
<b>DVL-1 – β-катенин</b> DVL-1 – β-catenin	0,596	<b>Заметная</b> Noticeable	< 0,001*	0,351	<b>Умеренная</b> Moderate	0,049*

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

Note. \*,  $p < 0.05$ ; BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very low-density lipoprotein.

единяющего WNT-сигналинг и гиперлипидемию, и согласуются с данными литературы [7, 10].

Кроме того, учитывая результаты предыдущих наших исследований [1], продемонстрировавших вовлеченность β-катенина в молекулярный сигнальный каскад WNT, заслуживают внимания данные о выявленной прямой корреляционной взаимосвязи DVL-1 с уровнем β-катенина (табл. 1,  $p < 0,001$ ), что подтверждает участие DVL-1 в активации канонического сигнального каскада WNT у лиц, имеющих избыток жировой ткани, и свидетельствует о возможной компенсаторной гиперпродукции DVL-1, необходимой для деградации чрезмерной продукции β-катенина [9].

Стоит отметить, что с увеличением степени ожирения уровень DVL-1 возрастал, что подтверждается установленной заметной прямой

корреляционной зависимостью DVL-1 и ИМТ ( $p < 0,001$ ).

Известно, что WIF-1 является внеклеточным антагонистом WNT-сигнального пути и отражает измененную передачу сигналов WNT в раннем атерогенезе, являясь важным предиктором будущих неблагоприятных дисметаболических и сердечно-сосудистых событий [2, 4, 5].

Согласно полученным данным, не было установлено достоверных различий между уровнем WIF-1 в сыворотке крови пациентов контрольной группы (235 (140,75-521,25) пг/мл), больных с избыточной массой тела (272,50 (138,75-531,25) пг/мл), с МЗО и МНЗО (160,0 (130,0-612,50) пг/мл и 140,0 (124,75-171,25) пг/мл соответственно).

Однако у 20,0% пациентов I группы и 18,2% – II группы концентрация WIF-1 была максимально высокой (1030-1262 пг/мл), в то время как у

**ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ВЗАИМОСВЯЗИ WIF-1 И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПЕРЕМЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С МЗО И МНЗО**

TABLE 2. RESULTS OF THE ANALYSIS OF WIF-1 CORRELATION WITH QUANTIFIED VARIABLES IN PATIENTS WITH MHO AND MUHO

Показатели Indicators	Характеристика корреляционной связи Characteristics of correlation					
	МЗО MHO			МНЗО MUHO		
	ρ	Теснота связи Connection tightness	ρ	ρ	Теснота связи Connection tightness	ρ
<b>WIF-1 – лейкоциты</b> WIF-1 – leukocytes	0,434	<b>Умеренная</b> Moderate	0,021*	0,083	<b>Нет связи</b> No connection	0,650
<b>WIF-1 – СОЭ</b> WIF-1 – ESR	0,420	<b>Умеренная</b> Moderate	0,026*	0,186	<b>Слабая</b> Weak	0,309
<b>WIF-1 – триглицериды</b> WIF-1 – triglycerides	0,233	<b>Слабая</b> Weak	0,232	0,553	<b>Заметная</b> Noticeable	0,001*
<b>WIF-1 – ЛПВП</b> WIF-1 – HDL	-0,153	<b>Слабая</b> Weak	0,437	-0,376	<b>Умеренная</b> Moderate	0,034*
<b>WIF-1 – ЛПНП</b> WIF-1 – LDL	0,376	<b>Умеренная</b> Moderate	0,048*	0,292	<b>Слабая</b> Weak	0,105
<b>WIF-1 – ЛПОНП</b> WIF-1 – VLDL	0,232	<b>Слабая</b> Weak	0,236	0,474	<b>Умеренная</b> Moderate	0,006*
<b>WIF-1 – коэффициент атерогенности</b> WIF-1 – atherogenic coefficient	0,425	<b>Умеренная</b> Moderate	0,024*	0,309	<b>Умеренная</b> Moderate	0,085
<b>WIF-1 – общий холестерин</b> WIF-1 – total cholesterol	0,440	<b>Умеренная</b> Moderate	0,019*	0,134	<b>Слабая</b> Weak	0,465
<b>WIF-1 – β-катенин</b> WIF-1 – β-catenin	0,413	<b>Умеренная</b> Moderate	0,029*	0,603	<b>Заметная</b> Noticeable	< 0,001*

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

Note. \*,  $p < 0.05$ ; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HDL, high density lipoproteins; LDL, low density lipoproteins; VLDL, very low density lipoproteins.

34,4% пациентов IV группы наблюдались минимальные пороговые значения (105-125 пг/мл), что может быть обусловлено расходом WIF-1 на блокирование WNT/β-катенин сигнального пути и свидетельствовать об aberrантной передаче WNT-сигнала при ожирении с сопутствующими метаболическими нарушениями.

Статистически значимые результаты корреляционного анализа сывороточного уровня WIF-1 с лабораторными показателями у пациентов с метаболически здоровым и нездоровым ожирением представлены в таблице 2.

С учетом ранее полученных нами данных [1], следует отметить наличие статистически значимой прямой корреляционной зависимости WIF-1 и β-катенина, что, возможно, может быть связа-

но со способностью WIF-1 ингибировать другие (неканонические) пути WNT в дополнение к канонической передаче сигналов WNT/β-катенин.

Кроме того, при оценке показателя WIF-1 у пациентов III группы были выявлены его внутригрупповые статистически значимые различия, характеризующиеся увеличением концентрации WIF-1 по мере возрастания степени ожирения. При этом уровень WIF-1 составил 140,50 (130-165) пг/мл у пациентов с 1-й степенью ожирения с его достоверным повышением до 650 (620-665) и 1120 (1035-1225) пг/мл – при 2-й и 3-й степени ожирения соответственно ( $p < 0,001$ ), что согласуется с данными литературы о способности WIF-1 не только ингибировать передачу WNT-

сигналов, но и стимулировать экспрессию адипогенных генов [2].

Как видно из таблицы 2, повышенная концентрация WIF-1 ассоциировалась с нарушениями липидного спектра, преимущественно с ЛПНП в группе пациентов с МЗО и ЛПОНП у больных с МНЗО.

Сывороточный уровень WIF-1 показал положительную корреляцию с показателями лейкоцитов и скоростью оседания эритроцитов лишь в группе пациентов с МЗО (табл. 2), что, по всей видимости, связано с повышенной востребованностью и расходом WIF-1 при возрастании метаболических нарушений у пациентов с ожирением и, вероятно, может служить маркером неблагоприятного течения метавоспаления при ожирении без клинических признаков метаболического синдрома.

нии без клинических признаков метаболического синдрома.

## Заключение

Таким образом, патогенез ожирения представляет собой многогранный процесс, в котором принимают участие различные иммунопатологические механизмы, включая основные сигнальные системы, где одну из ведущих ролей играет WNT-сигнальный путь. И хотя некоторые эффекты, опосредованные DVL-1 и WIF-1, были в последнее время выяснены, детали их интеграции являются тем недостающим звеном, которое необходимо дополнительно исследовать, чтобы лучше понять иммунопатогенез метавоспаления при ожирении.

## Список литературы / References

1. Кулакова А.С., Снимщикова И.А., Плотникова М.О. Роль морфогенных белков WNT-сигнального пути (склеростина и  $\beta$ -катенина) в адипогенезе // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 2. С. 133-138. [Kulakova A.S., Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O. Role of WNT signaling morphogenic proteins (sclerostin and  $\beta$ -catenin) in adipogenesis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 2, pp. 133-138. (In Russ.)] doi:10.46235/1028-7221-326-ROW.
2. Alsaedi M. The role of WNT inhibitory factor I in adipose tissue development. ETD Collection for Tennessee State University, 2016, AAI10158616. Available at: <https://digitalscholarship.tnstate.edu/dissertations/AAI10158616>.
3. Brandão I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors. *Metabolites*, 2020, Vol. 10, no. 2, 48. doi: 10.3390/metabo10020048.
4. Chen N., Wang J. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling and Obesity. *Front. Physiol.*, 2018, Vol. 9, 792. doi: 10.3389/fphys.2018.00792.
5. Das B., Das M., Kalita A., Baro M. R. The role of Wnt pathway in obesity induced inflammation and diabetes: a review. *J. Diabetes Metab. Disord.*, 2021, Vol. 20, no. 2, pp. 1871-1882.
6. Elías-López D., Vargas-Vázquez A., Mehta, R., Cruz Bautista I., Del Razo Olvera F., Gómez-Velasco D., Almeda Valdes P., Aguilar-Salinas C.A. Metabolic Syndrome Study Group. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *BMC Endocr. Disord.*, 2021, Vol. 21, no. 1, 85. doi: 10.1186/s12902-021-00754-1.
7. Karczewska-Kupczewska M., Stefanowicz M., Matulewicz N., Nikołajuk A., Strączkowski M. Wnt signaling genes in adipose tissue and skeletal muscle of humans with different degrees of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, Vol. 101, no. 8, pp. 3079-3087.
8. Liu J., Xiao Q., Xiao J., Niu C., Li Y., Zhang X., Zhou Z., Shu G., Yin G. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2022, Vol. 7, no. 1, 3. doi: 10.1038/s41392-021-00762-6.
9. Louie S.H., Yang X.Y., Conrad W.H., Muster J., Angers S., Moon R.T., Cheyette B.N. Modulation of the beta-catenin signaling pathway by the dishevelled-associated protein Hipk1. *PLoS One*, 2009, Vol. 4, no. 2, e4310. Doi: 10.1371/journal.pone.0004310.
10. Mani A., Radhakrishnan J., Wang H., Mani A., Mani M.A., Nelson-Williams C., Carew K.S., Mane S., Najmabadi H., Wu D., Lifton R.P. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science (New York, N.Y.)*, 2007, Vol. 315, no. 5816, pp. 1278-1282.

11. Obesity and overweight, 2024, 1 March, Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
12. Poggi L., Casarosa S., Carl M. An eye on the Wnt inhibitory gactor Wif1. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2018, Vol. 6, 167. doi: 10.3389/fcell.2018.00167.
13. Sharma M., Castro-Piedras I., Simmons G.E. Jr, Pruitt K. Dishevelled: A masterful conductor of complex Wnt signals. *Cell. Signal.*, 2018, Vol. 47, pp. 52-64.
14. Tutor A.W., Lavie C.J., Kachur S., Milani R.V., Ventura H.O. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 2023, Vol. 78, pp. 2-10.
15. Začiragić A. The role of meta-inflammation in the adipose tissue dysfunction and obesity. *Meta-Inflammation and Obesity*, Bentham Science Publishers, 2020, pp. 63-80.

---

**Авторы:**

**Снимщикова И.А.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

**Плотникова М.О.** — к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

**Кулакова А.С.** — ассистент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

**Якушкина Н.Ю.** — доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

---

**Authors:**

**Snimshchikova I.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, Director of the Medical Institute, Turgenev State University of Orel, Orel, Russian Federation

**Plotnikova M.O.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, Turgenev State University of Orel, Orel, Russian Federation

**Kulakova A.S.**, Assistant Professor, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, Turgenev State University of Orel, Orel, Russian Federation

**Yakushkina N.Yu.**, Associate Professor, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, Turgenev State University of Orel, Orel, Russian Federation

---

Поступила 03.04.2024

Отправлена на доработку 09.04.2024

Принята к печати 17.04.2024

---

Received 03.04.2024

Revision received 09.04.2024

Accepted 17.04.2024