

ЖАК/СТАТ СИГНАЛИНГ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОЖИРЕНИЯ

Кулакова А. С. ^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орёл, Российская Федерация;

² ООО «Медицинский центр «Мой доктор».

JAK/STAT SIGNALING: NEW PERSPECTIVES IN THE DIAGNOSIS OF OBESITY

Kulakova A. S.^{a, b}

^a "Oryol State University named after I.S. Turgenev", Oryol, Russian Federation;

^b LLC «Medical center «My doctor» Bryansk, Russia.

Резюме

Проблема ожирения во всем мире не имеет тенденций к разрешению на протяжении последних десятилетий. Доказано, что ожирение является одним из важных патогенетических факторов метаболических нарушений в организме, приводит к развитию различной патологии. Несмотря на многочисленные исследования, результаты которых уточняют аспекты патогенеза ожирения и связанных с ним изменений в метаболизме, остается много вопросов. Целью настоящего исследования являлось изучение компонентов сигнальной системы JAK/STAT - белков STAT1, STAT3, SOCS1, SOCS3, а также уровня цитокина IL-6 в сыворотке крови лиц, страдающих ожирением. Было обследовано 210 пациентов, распределенных на группы: I – лица с нормальной массой тела; II – пациенты с избыточной массой тела; III – пациенты с метаболически здоровым ожирением, IV - пациенты с метаболически нездоровым ожирением. В работе был применен комплекс иммунологических и общеклинических методов исследования. По результатам исследования у пациентов, страдающих ожирением, выявлены достоверно значимые изменения значений компонентов JAK/STAT сигнальной системы и уровня цитокина IL-6 в сыворотке крови. У пациентов с ожирением обнаружено повышение уровня цитокина IL-6 в сыворотке крови, а также статистически значимая корреляция IL-6 с показателями липидного профиля, белками STAT1,3 и SOCS1,3. Уровни STAT1 и STAT3 были снижены у лиц с ожирением в отличие от лиц с нормальной и избыточной массой тела. Также наблюдался дисбаланс протеинов SOCS1 и SOCS 3 у лиц с различными фенотипами ожирения. Установлены достоверно значимые корреляционные связи сывороточных уровней IL-6, STAT1, STAT3, SOCS1 и SOCS3 с показателями липидного обмена у пациентов с МЗО и МНЗО. Результаты проведенных исследований согласуются с имеющимися данными литературы об изменении экспрессии белков STAT1,3 и SOCS1,3 у пациентов с ожирением, важном значении белков SOCS1,3 в осуществлении регуляции экспрессии STAT по принципу отрицательной обратной связи, участии цитокина IL-6 в активации сигнальной системы JAK/STAT и поддержании метавоспаления у лиц, страдающих ожирением. Таким образом, изучение показателей JAK/STAT сигналинга может являться перспективным направлением в диагностике и поиске новых стратегий в борьбе с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, JAK/STAT сигнальная система, IL-6, STAT, SOCS, метаболизм.

Abstract

The problem of obesity has not tended to be resolved over the past decades. It has been proven that obesity is one of the important pathogenetic factors of metabolic disorders in the body, leading to the development of various pathologies. Despite numerous studies, the results of which clarify aspects of the pathogenesis of obesity and associated changes in metabolism, many questions remain. The aim of this study was to study the components of the JAK / STAT signaling system - proteins STAT1, STAT3, SOCS1, SOCS3, as well as the level of cytokine IL-6 in the blood serum of obese individuals. 210 patients were examined, divided into groups: I - individuals with normal body weight; II - patients with overweight; III - patients with metabolically healthy obesity, IV - patients with metabolically unhealthy obesity. A set of immunological and general clinical research methods was used in the work. The study revealed significantly altered values of JAK/STAT signaling system components and IL-6 cytokine levels in the blood serum in obese patients. Increased IL-6 cytokine levels in the blood serum were found in obese patients, as well as statistically significant correlation of IL-6 with lipid profile parameters, STAT1,3 and SOCS1,3 proteins. STAT1 and STAT3 levels were decreased in obese individuals in contrast to individuals with normal and overweight body weight. An imbalance of SOCS1 and SOCS 3 proteins was also observed in individuals with different obesity phenotypes. Significant correlations were established between serum IL-6, STAT1, STAT3, SOCS1 and SOCS3 levels and lipid metabolism parameters in patients with MHO and MUO. The results of the conducted studies are consistent with the available literature data on changes in the expression of STAT1,3 and SOCS1,3 proteins in obese patients, the importance of SOCS1,3 proteins in the regulation of STAT expression by the principle of negative feedback, the participation of the cytokine IL-6 in the activation of the JAK/STAT signaling system and the maintenance of meta-inflammation in obese individuals. Thus, the study of JAK/STAT signaling indicators may be a promising direction in diagnostics and the search for new strategies in the fight against obesity.

Keywords: obesity, JAK/STAT signaling pathway, IL-6, STAT, SOCS, metabolism.

1 Введение

Проблема ожирения во всем мире не имеет тенденций к разрешению на протяжении последних десятилетий. Несмотря на многочисленные исследования, результаты которых уточняют аспекты патогенеза ожирения и связанных с ним изменений в метаболизме, остается много вопросов.

Доказано, что ожирение является одним из важных патогенетических факторов метаболических нарушений в организме, приводит к развитию различной патологии, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы, а также эндокринной, гепатобилиарной, участвует в развитии психических нарушений и некоторых видов рака, поэтому актуальность изучения данной проблемы трудно переоценить [3, 5].

В то же время известно, что не все пациенты, страдающие ожирением, метаболически нездоровы. Это обусловило выделение нескольких фенотипов, наиболее репрезентативными являются метаболически здоровое ожирение (МЗО), для которого характерно отсутствие или минимальное количество кардиометаболических нарушений, и метаболически нездоровое ожирение (МНЗО), при котором присутствуют кардиометаболические нарушения. Несмотря на большое количество работ, посвященных фенотипам ожирения [1, 4, 9], на сегодняшний день нет единых критериев для идентификации лиц с МЗО, а также утвержденной классификации фенотипов.

Работами последних лет [7] доказано, что в патогенезе ожирения важную роль играет метавоспаление - слабодифференцированное хроническое воспаление низкой степени с метаболической дисфункцией, которое наблюдается во всех тканях, участвующих в энергетическом гомеостазе и характеризуется рекрутированием иммунных воспалительных клеток, аномальной выработкой цитокинов и реагентов острой фазы.

В последние десятилетия активно изучается роль сигнальных систем в иммунопатогенезе различных состояний, в том числе при ожирении [2, 6]. Доказано, что сигнальная система JAK/STAT (Janus kinase/signal transduction, сигнальные преобразователи и активаторы сигнальных путей транскрипции) активно участвует в патогенезе заболеваний, связанных с воспалением, а также имеет решающее значение для поддержания процессов гомеостаза в организме. Многие цитокины, участвующие в патогенезе аутоиммунных и воспалительных заболеваний, используют JAK и STAT для трансдукции внутриклеточных сигналов [8].

Известно, что STAT1 играет важную роль при различных патологических процессах, связанных с инсулинорезистентностью, развитием хронического субклинического воспаления, преимущественно за счет перепрограммирования макрофагов в сторону фенотипа M1 и активации их цитотоксической и провоспалительной функции. Также STAT1 может как способствовать липолизу в зрелых адипоцитах, так и индуцировать пролиферацию преадипоцитов и адипогенез [9]. Наиболее изученным белком системы JAK/STAT является STAT3. Гипертрофированные при ожирении адипоциты активируют выработку различных гормонов и медиаторов, в

первую очередь, лептина и IL-6, которые активируют STAT3 и иницируют его клеточный сигнальный путь. В периферических органах IL-6-индуцированный JAK-STAT3 влияет на функции инсулина [6]. Сигнальный путь JAK/STAT транскрипционно регулирует свой собственный супрессор. Супрессоры цитокиновых сигнальных молекул (SOCS) действуют как сигнал отрицательной обратной связи, ингибируя активацию JAK, STAT и фосфорилирование [8].

Белая жировая ткань является основным органом для высвобождения IL-6 в кровообращение. Усиленная передача сигналов ИЛ-6 при ожирении способствует повышению уровня белков SOCS1 и SOCS3 в трех основных чувствительных к инсулину периферических тканях: белой жировой ткани, печени и мышцах. Сверхэкспрессия SOCS1 и SOCS3 приводит к развитию инсулинорезистентности. Также обнаружено, что SOCS1 подавляет активацию STAT1 и STAT3 и снижает экспрессию STAT1- и STAT3-зависимых генов [10].

Несмотря на активное изучение экспрессии протеинов STAT и SOCS в различных органах и тканях [4, 8, 9], практически нет работ по определению уровней этих важных компонентов сигнальной системы в сыворотке крови людей, страдающих избыточной массой тела и ожирением, что обусловило наш интерес к изучению данной темы.

Материалы и методы

В исследование было включено 210 пациентов в возрасте от 19 до 65 лет. Обследуемые разделены на 4 группы: I – лица с нормальной массой тела (ИМТ менее 25) (n=45); II – пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9) (n=77); III – пациенты с МЗО (ИМТ 30 и выше, не более одного кардиометаболического нарушения по результатам лабораторного, инструментального обследования и данным анамнеза) (n=56); IV - пациенты с МНЗО (ИМТ 30 и выше, наличие двух и более показателей кардиометаболических нарушений по результатам обследования) (n=32).

Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В работе использовался комплекс общеклинических и иммунологических методов, включающий оценку антропометрических данных: рост, вес, ИМТ, ОТ/ ОБ, общеклинических и биохимических показателей периферической крови. Клинические лабораторные исследования выполнялись на гематологических анализаторах SYSMEX (SYSMEX Corporation, Япония).

Иммунологические исследования проводились в лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой кардиоиммунологии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева». В соответствии с задачами исследования у всех больных в сыворотке крови определяли уровень белков STAT1, STAT3, SOCS1, SOCS3, цитокина IL-6. Для определения в сыворотке крови методом ИФА концентрации белков STAT1,3 и SOCS1,3 применяли тест-систему производства Cusabio Biotech Co (USA). Для определения цитокина ИЛ-6 использовался метод твёрдофазного

иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре STAT FAX 2100 с использованием наборов реагентов АО Вектор-Бест (Россия). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. В исследовании проводили анализ с помощью непараметрического U-критерия Манна Уитни, так как распределение изучаемых показателей отличалось от нормального. Для сравнения концентрации белков в сыворотке крови пациентов с избыточной массой тела и ожирением с уровнем белков в сыворотке крови лиц с нормальной массой тела использовали медиану, первый и третий квартили [Me, Q1, Q3]. По методике К. Спирмена, с помощью коэффициента корреляции рангов, рассчитывали взаимосвязь между количественными признаками. Статистически значимыми считали различия между показателями при $p < 0,05$ (контрольная группа).

Критерии невключения в исследование: лица до 18 и старше 65 лет; наличие сопутствующих заболеваний в стадии обострения и/или декомпенсации, острых респираторных инфекций, беременности, сепсиса, наличие онкологических и инфекционных заболеваний, сахарного диабета, отказ от проводимого исследования.

Результаты и обсуждение

Исследования последних лет позволили расширить представление о роли IL-6, как ключевом медиаторе воспаления при адипогенезе, в основном через активацию JAK/STAT сигнального каскада [8]. Вместе с тем требуют изучения особенности IL-6/STAT транс-сигнализации в аспекте субклинического воспаления при различных фенотипах ожирения.

По результатам наших исследований, уровень IL-6 в сыворотке крови у пациентов с избыточной массой тела находился в пределах общепринятых референсных значений (0–7 пг/мл) и составил 4,30 [3,80–4,80] пг/мл, что, однако, в 1,2 раза выше, чем у лиц группы ЗД, $p = 0,022$. У пациентов с МЗО концентрация IL-6 составляла 6,15 [5,55–7,40] пг/мл, с МНЗО – 6,90 [6,60–7,83] пг/мл, $p < 0,001$, почти в 2 раза превышая значения, полученные у здоровых лиц 3,74 [3,54–3,94] пг/мл, что, по-видимому, подтверждает наличие низкоуровневого хронического воспаления у лиц, страдающих ожирением, и согласуется с данными литературы [6, 7].

У пациентов с метаболически здоровым и нездоровым ожирением наблюдалась статистически значимая корреляция IL-6 с показателями липидного профиля, а также с белками STAT1,3 и SOCS1,3.

Известно, что белки STAT необходимы для энергетического гомеостаза организма человека, а нарушение их регуляции способствует развитию ожирения и диабета [8, 9, 10], однако их сывороточный уровень у лиц с различными фенотипами ожирения малоизучен.

В результате проведенного нами исследования получены данные об уровнях сывороточного STAT1, который составил у пациентов с избыточной массой тела 0,55 [0,41;0,73] нг/мл, с МЗО 0,40 [0,3;0,55] нг/мл, с МНЗО 0,27 [0,21;0,36] нг/мл, это ниже, чем у здоровых лиц 0,63 [0,44;1,15] нг/мл, ($p < 0,001$), что может быть связано с чрезмерной востребованностью и

расходом данного протеина для осуществления патофизиологических процессов при ожирении.

Как известно, в отличие от STAT1, оказывающего преимущественно воспалительное действие, STAT3 обладает двойственными эффектами (как про-, так и противовоспалительными) и приводят к поляризации как M1, так и M2 макрофагов [9, 10].

Согласно проведенному нами анализу уровень белка STAT3 у пациентов с избыточной массой тела 0,65 [0,35; 0,77] нг/мл, $p>0,05$, у лиц с МЗО 0,39 [0,21;0,64] нг/мл, $p=0,015$, с МНЗО 0,27 [0,15;0,63] нг/мл, $p<0,001$, что ниже, чем у здоровых лиц 0,59 [0,28;1,37] нг/мл.

Таким образом, уровни STAT1 и STAT3 были снижены у лиц с ожирением в отличие от лиц с нормальной и избыточной массой тела, что подтверждает их активное участия в дисметаболических процессах, происходящих при ожирении.

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой корреляции уровня белков STAT с показателями липидного спектра у лиц с МЗО и МНЗО, что может свидетельствовать об участии активированных STAT в регуляции липидного обмена [6].

Учитывая важную роль белков SOCS в сигнальной системе JAK/STAT в качестве регуляторов обратной связи, представляло интерес исследование их уровня в сыворотке крови в процессе нарастания массы тела у исследуемых групп.

В результате проведенных нами исследований установлено, что уровень белка SOCS1 у пациентов с избыточной массой тела составил 0,15 [0,09;1,02] нг/мл, с МЗО 0,35 [0,14;0,86] нг/мл, с МНЗО (0,16 [0,11;0,44] нг/мл), что выше, чем у здоровых лиц – 0,11 [0,08;1,51], $p>0,05$. Более низкие значения SOCS1 у пациентов с МНЗО по сравнению с МЗО возможно объясняются расходом SOCS1 на подавление активации STAT1 и STAT3, что согласуется с данными литературы [6, 8, 9].

Известно, что SOCS3 ингибирует сигнальные пути, активируемые, как различными цитокинами (IL-6, ИФН- γ и др.), так и гуморальными медиаторами, что приводит к ингибированию активации STAT3, и делает SOCS3 важным фактором в контроле воспаления и поддержании гомеостаза [9]. Уровень SOCS3 в сыворотке крови у пациентов II группы 1,25 [0,18;1,83] нг/мл, $p>0,05$, III группы 0,96 [0,33;2,94] нг/мл, $p>0,05$, что выше, чем у здоровых лиц 0,97 [0,55;1,25] нг/мл, $p<0,001$. Однако у пациентов IV группы (0,55 [0,2;0,97] нг/мл) наблюдалось снижение уровня белка SOCS3 по сравнению со ЗД в 1,8 раз и в 1,8 раз по сравнению с лицами с МЗО, $p<0,05$, что вероятно, связано с ослаблением торможения сигнальных путей и может приводить к неконтролируемой активации продукции провоспалительных медиаторов, способствуя развитию и поддержанию хронического низкоуровневого воспаления, что согласуется с данными литературы [9]. У пациентов с ожирением наблюдалась заметная корреляционная связь между SOCS1, SOCS3 и показателями липидного

профиля, что может свидетельствовать об участии белков SOCS1,3 в регуляции липидного обмена при ожирении. Заслуживает внимания отрицательная корреляция между сывороточным уровнем белков SOCS1,3 и STAT1,3 у метаболически здоровых и нездоровых пациентов, что подтверждает наличие негативного регуляторного контроля протеинов STAT SOCS-белками.

Результаты проведенных исследований согласуются с имеющимися данными литературы об изменении экспрессии белков STAT1,3 и SOCS1,3 у пациентов с ожирением, важном значении белков SOCS1,3 в осуществлении регуляции экспрессии STAT по принципу отрицательной обратной связи, активном участии цитокина IL-6 в активации сигнальной системы JAK/STAT и поддержании низкоуровневого хронического воспаления у лиц, страдающих ожирением.

Выводы

У пациентов, страдающих ожирением, выявлены достоверно значимые изменения значений компонентов JAK/STAT сигнальной системы и уровня цитокина IL-6 в сыворотке крови. Развитие метаболически здорового и нездорового ожирения сопровождается нарушением продукции белков STAT и SOCS, уровень которых зависит от фенотипа ожирения. Установлены достоверно значимые корреляционные связи сывороточных уровней IL-6, STAT1, STAT3, SOCS1 и SOCS3 с показателями липидного обмена (уровнем холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПНОП, ЛПВП, коэффициентом атерогенности) у пациентов с МЗО и МНЗО.

Таким образом, патогенез ожирения представляет собой многогранный процесс, в котором задействованы различные иммунопатологические механизмы, включая основные сигнальные системы, где одну из ведущих ролей играет JAK/STAT сигналинг, особенности функционирования компонентов которого требуют дальнейшего изучения и являются перспективным направлением в диагностике и поиске новых стратегий в борьбе с ожирением.

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

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Анастасия Сергеевна Кулакова, научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой кардиоиммунологии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»; врач-гастроэнтеролог, терапевт, диетолог;

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орёл, Российская Федерация; ООО «Медицинский центр «Мой доктор»;

адрес: ООО «Медицинский центр «Мой доктор», 241019, г. Брянск, ул. Красноармейская, д.100;

телефон: 8(980)310-12-33;

e-mail: Kulakovaas@mail.ru

Anastasiia Sergeevna Kulakova, research fellow at the laboratory of molecular, translational and digital cardioimmunology at the "Oryol State University named after I.S. Turgenev"; gastroenterologist, therapist, nutritionist;

"Oryol State University named after I.S. Turgenev", Oryol, Russian Federation; LLC «Medical center «My doctor» Bryansk, Russia;

address: LLC «Medical center «My doctor», 241019, Bryansk, Krasnoarmeyskaya St., 100;

telephone: 8(980)310-12-33;

e-mail: Kulakovaas@mail.ru

Блок 2. Метаданные статьи

JAK/STAT СИГНАЛИНГ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ДИАГНОСТИКЕ
ОЖИРЕНИЯ

JAK/STAT SIGNALING: NEW PERSPECTIVES IN THE DIAGNOSIS OF
OBESITY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

JAK/STAT: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ ОЖИРЕНИЯ

JAK/STAT: NEW IN OBESITY DIAGNOSTICS

Ключевые слова: ожирение, JAK/STAT сигнальная система, IL-6, STAT, SOCS, метаболизм.

Keywords: obesity, JAK/STAT signaling pathway, IL-6, STAT, SOCS, metabolism.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

14.01.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Поркшеян М.И. Метаболически здоровое ожирение, что мы о нем знаем? Медицинский вестник Юга России, 2017. Т. 8. № 3. С. 6-16.	[Volkova N.I., Ganenko L.A., Porksheyen M.I. Metabolically healthy obesity, what do we know about it? Medical Bulletin of the South of Russia, 2017. Vol. 8. No. 3. pp. 6-16. (In Russ.)]	DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-6-16
2	Кулакова А.С., Снимщикова И.А., Плотникова М.О. Особенности состояния СТАТ-сигнальной системы у пациентов с ожирением//Медицинский вестник Башкортостана.2020. Т. 15. №2. С.22-25.	[Kulakova A.S., Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O. Features of the state of the STAT-signaling system in obese patients//Medical Bulletin of	https://mvp-bsmu.ru/files/journals/2_2020.pdf

		Bashkortostan.2020 . Vol. 15. No. 2. pp.22-25. (In Russ.)]	
3	Abiri B., Hosseinpanah F., Banihashem S., Madinehzad S., Valizadeh M. Mental health and quality of life in different obesity phenotypes: a systematic review , 2022, Vol. 20, pp. 63.		doi: 10.1186/s12955-022-01974-2
4	Grohmann M., Wiede F., Dodd G. Obesity Drives STAT-1-Dependent NASH and STAT-3-Dependent HCC, 2018, Vol.175, no. 5, pp. 1289–1306.e20.		doi: 10.1016/j.cell.2018.09.053
5	Lopez-Jimenez F., Almahmeed W., Bays H. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation.European Journal of Preventive Cardiology, 2022. Vol. 29, no. 17, pp. 2218–2237.		doi: https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac187
6	Richard A., Stephens J. The role of JAK-STAT signaling in adipose tissue function. Biochim Biophys Acta, 2014, Vol. 1842, no.3, pp. 431–439.		doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.030

7	Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R, Melgert B. Meta-Inflammation and Metabolic Reprogramming of Macrophages in Diabetes and Obesity: The Importance of Metabolites. Front Immunol, 2021, Vol. 12, pp. 746151.		doi: 10.3389/fimmu.2021.746151. eCollection 2021
8	Wunderlich C., Hövelmeyer N., Wunderlich F. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. JAKSTAT, 2013, Vol.2, no 2. e23878.		doi: 10.4161/jkst.23878
9	Xu D., Yin C., Wang S., Xiao JAK-STAT in lipid metabolism of adipocytes. JAKSTAT, 2013, Vol.2, no 4. e27203.		doi: 10.4161/jkst.27203
10	Yang M., Tian M., Zhang X. Role of the JAK2/STAT3 signaling pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. Oncotarget.2017, Vol.8.pp.9695-96969.		doi: https://doi.org/10.18632/oncotarget.18555