

А.С. Кулакова

РОЛЬ БЕЛКОВ STAT/ SOCS И WNT-СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ

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

Резюме. Нарушение адипогенеза приводит к формированию гипертрофического ожирения. Гипертрофированные адипоциты вырабатывают большое количество цитокинов, включая TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10. Механизм адипогенеза является сложным и многообразным, так как на него оказывают влияние многочисленные факторы, в том числе компоненты STAT и WNT-сигнальных систем. Поиск возможных маркеров развития метаболических заболеваний обусловил интерес к изучению участия белков STAT и WNT-сигнальных систем в реализации цитокиновых эффектов при ожирении.

Целью исследования явилась оценка сывороточных уровней цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом, а также взаимосвязь этих показателей с концентрацией белков STAT и WNT-сигнальных систем. **Материалы и методы.** В исследование включены 118 человек, из них 28 человек с избыточной массой тела, 28 пациентов с ожирением без признаков метаболического синдрома, 32 пациента с метаболическим синдромом, 30 условно здоровых лиц с нормальной массой тела, сопоставимые по полу и возрасту. Концентрацию белков в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Статистически значимыми считали различия между показателями при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и избыточной массой тела установлено статистически значимое повышение концентрации про- и противовоспалительных (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10) цитокинов относительно группы сравнения; установлена или прямая заметная, или прямая умеренная корреляционная связь между уровнем провоспалительных цитокинов и уровнем белков STAT и WNT-сигнальных систем. Полученные данные повышения у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом уровней соответствующих цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10) на фоне изменения концентрации белков WNT-сигнального пути и уровня белков STAT/ SOCS 1,3,6 могут служить биомаркерами для раннего выявления метаболических нарушений.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, цитокины, WNT-сигнальный путь, белки STAT, белки SOCS

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Кулакова Анастасия Сергеевна

Kulakovaas@mail.ru

Дата поступления 10.06.2022 г.

Образец цитирования:

Кулакова А.С. Роль белков STAT/ SOCS И WNT-сигнальной системы при ожирении. Вестник

уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 254–262, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-254-262

Введение

Основной патогенетической причиной избыточного веса и ожирения считают нарушение энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями. Чрезмерное накопление жира в организме является хроническим воспалительным заболеванием, которое поражает людей всех возрастов и этнических групп [1, 2, 3, 5].

Известно, что цитокины являются частью сложной сети, которая опосредует связь между органами и тканями (например, жировой тканью, печенью, мышцами, скелетом). Данные исследований многих учёных [3,10,11] подтверждают участие некоторых цитокинов в метаболических нарушениях в организме человека. При избытке массы тела жировая ткань подвергается патологическому ремоделированию. Нарушение адипогенеза приводит к формированию гипертрофического ожирения. Гипертрофированные адипоциты вырабатывают большое количество цитокинов, включая TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 и др.

Рецепторы цитокинов в основном представлены гетеродимерами, состоящими из α и β цепей. Внутриклеточные домены этих молекул не обладают собственной тирозинкиназной активностью, необходимой для индукции внутриклеточного сигнала, однако они ассоциированы с цитоплазматическими белками семейства Янус киназ. В настоящее время известно, что для передачи сигналов IL-6, IL-10 необходимы белки STAT 1,3 [9, 10, 13]. Согласно данным некоторых учёных [10], активность STAT3 увеличивается в висцеральной жировой ткани и связана с увеличением производства IL-6, ингибитором функции Treg; STAT3 активируется общей передающей молекулой gp130, используемой семейством рецепторов IL-6. Активация STAT3 поддерживает воспаление жировой ткани, увеличивает отношение клеток Treg/Th1 и способствует накоплению макрофагов M2. Фактор транскрипции STAT3 является центральным регулятором иммунитета, опосредующим как воспалительные, так и противовоспалительные реакции.

По мнению ряда учёных [4, 6, 7, 12, 14], передача сигналов WNT также обеспечивает антиадипогенное действие воспалительных цитокинов, продуцируемых при ожирении. Ожирение связано с инфильтрацией макрофагами белой жировой ткани и повышением локальных концентраций IL-6 и TNF- α , потенциально способствующих патогенезу резистентности к инсулину путем ингибирования адипогенеза. Антиадипогенные действия IL-6 и TNF- α имеют связь с передачей сигналов WNT/ β -catenin.

В связи с вышесказанным, нам представляло интерес оценить сывороточные уровни цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом, а также взаимосвязь этих показателей с концентрацией белков STAT и WNT-сигнальных систем, что и явилось целью исследования.

Материалы и методы

В исследование включено 118 человек в возрасте 40 \pm 10 лет, исследуемые лица были распределены в 4 группы, сопоставимые по возрасту и полу: 1 группа (n=30) — условно здоровые лица с нормальной массой тела (индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м²) — группа сравнения; 2 группа (n=28) — пациенты с избыточной массой тела (индекс массы тела 25–29,9 кг/м²); 3 группа (n=28) — пациенты с ожирением (индекс массы тела \geq 30 кг/м²) без признаков метаболического синдрома; 4 группа (n=32) — пациенты с ожирением (индекс массы тела \geq 30 кг/м²) с признаками метаболического синдрома. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле: ИМТ=масса тела (кг)/рост (м²). В работе был применен комплекс иммунологических и общеклинических методов исследования.

Для определения в сыворотке крови концентрации белков STAT/ SOCS 1,3,6 использовали тест-систему производства Cusabio Biotech. Для иммуноферментного анализа (ELISA) уровня белков (β -катенин, GSK, склеростин, WIF-1, DVL-1) использовали набор Human Sunlongbiotech, Китай. Сывороточные концентрации про- и противовоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 определяли с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании и использование обезли-

ченных полученных результатов в научных целях. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.4.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Статистически значимыми считали различия между показателями при $p < 0,05$.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, сахарного диабета, острых респираторных инфекций, беременности, сепсиса, иммуносупрессии вследствие новообразований или ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита.

Результаты и обсуждение

Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 в сыворотке крови у пациентов с избыточной массой тела, ожирением, метаболическим синдромом и у условно здоровых лиц. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1
Концентрация цитокинов в сыворотке крови (пг/мл)

Table 1
Cytokine concentration in blood serum depending (pg/ml)

Белок / Protein (m)	Группа 1 /group 1 условно здоровые лица/ conditionally healthy persons (n=30)	Группа 2 /group 2 избыточная масса тела/ excess body weight (n=28)	Группа 3/ group3 ожирение/ obesity (n=28)	Группа 4/ group 4 метаболический синдром/ metabolic syndrome (n=32)	p
IL-1 β	4,3 (2,2-10,0)	4,61 (2,5-9,5)	5,97 (3,1-10,4)	6,94 (3,6-11,4)	< 0,001*
IL-10	5,2 (3,5-19,6)	6,79 (3,8-15,2)	9,31 (4,1-20,1)	10,7 (4,9-21,4)	< 0,001*
TNF- α	3,12 (0,5-6,0)	3,7 (1,5-7,6)	6,78 (3,7-11,6)	7,38 (3,2-11,9)	< 0,001*
IL-6	2,36(0,0 -8,0)	3,36 (1,8-10,0)	7,44 (3,6-12,6)	7,88 (3,9-13,6)	< 0,001*

Примечание: p — достоверность различий между показателями рассчитана согласно непараметрического U-критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными и статистически значимыми при $p < 0,05^*$; m — среднее арифметическое концентрации цитокинов (пг/мл)

Note: p — significance of differences between indicators is calculated according to the nonparametric U-Mann-Whitney criterion, the differences are considered reliable and statistically significant when $p < 0,05$; m — a cytokine — concentration mean (pg/ml)

Из таблицы видно, что у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и избыточной массой тела было установлено статистически значимое повышение концентрации провоспалительных TNF- α , IL-6, IL-1 β цитокинов относительно группы сравнения. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 также повышен у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и избыточной массой тела по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела.

В ходе исследования установлено, что у 21,4% пациентов с ожирением и у 25,0% лиц с метаболическим синдромом уровень IL-1 β максимально высокий; у 16,7% пациентов с нормальной массой тела и у 17,9% пациентов с избыточным весом наблюдались минимальные пороговые значения. Выявлено, что у 25,0% пациентов с ожирением и у 28,1% с метаболическим синдромом уровень IL-10 максимально высокий; минимальные пороговые значения наблюдались у 20,0% лиц с нормальной массой тела. Получены данные, что у 17,9% пациентов с ожирением и у 25,0% лиц с метаболическим синдромом уровень TNF- α максимально высокий; соответственно у 16,7% лиц с нормальным и у 21,4% с избыточным весом наблюдались минимальные пороговые значения. Так-

же установлено, что у 28,6% пациентов с ожирением и у 31,3% лиц с метаболическим синдромом уровень IL-6 максимально высокий; соответственно, у 13,3% лиц с нормальным весом, у 21,4% с избыточной массой тела и у 17,9% пациентов с ожирением наблюдались минимальные пороговые значения.

Полученные результаты согласуются с работами некоторых учёных. По данным ряда авторов [11], уровень TNF- α резко повышен при ожирении, обнаружена прямая связь между экспрессией TNF- α и величинами отношения объема талии к объему бедер, индекса массы тела, а также снижение экспрессии TNF- α и его концентрации в крови при уменьшении массы тела.

Согласно данным некоторых авторов, при ожирении уровень IL-6 в крови может повышаться в 10 раз [3]. Активируя процессы липолиза в висцеральной жировой ткани, IL-6 способствует прогрессирующему развитию жирового гепатоза и системного атеросклероза. Известно, что IL-6 является ключевым медиатором воспаления, причем его действие в основном осуществляется через датчик сигнала IL-6 и активатор пути транскрипции 3 (STAT3) [10,13]. При ожирении уровень IL-6 повышается под воздействием TNF- α и IL-1; IL-6 доказательно увеличивает секрецию ЛГ, ФСГ и АКТГ, а TNF- α ингибирует секрецию ЛГ [11]. Многие учёные [10,13] считают, что путь IL-6–STAT3 в настоящее время может быть основной мишенью для лечения воспалительных заболеваний.

В связи с вышесказанным, нам представляло интерес провести корреляционный анализ взаимосвязи уровня цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 с уровнем белков STAT 1,3,6 в сыворотке крови у пациентов с избыточной массой тела, ожирением, метаболическим синдромом и у здоровых лиц (таблица 2).

Таблица 2
Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя уровня цитокинов с уровнем белков STAT 1,3,6 нг/мл

Table 1
The results of the correlation analysis of the relationship of the cytokine level indicator with the level of proteins STAT 1,3,6, ng/ml

Показатели/ Indicators	Характеристика корреляционной связи/ Characteristics of the correlation relationship		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока/ Tightness of communication on the Cheddock scale	p
IL-6 / STAT 1	-0,519	Заметная / Notable	< 0,001*
IL -6 / STAT 3	-0,454	Умеренная/ Moderate	0,004*
IL -6 / STAT 6	-0,573	Заметная/ Notable	< 0,001*
IL-1 β / STAT 1	-0,364	Умеренная/ Moderate	0,023*
IL-1 β / STAT 3	-0,294	Слабая/ Weak	0,069
IL-1 β / STAT 6	-0,255	Слабая/ Weak	0,117
TNF- α / STAT 1	-0,321	Умеренная/ Moderate	0,047*
TNF- α / STAT 3	-0,240	Слабая/ Weak	0,142
TNF- α / STAT 6	-0,344	Умеренная/ Moderate	0,032*
IL-10 / STAT 1	-0,433	Умеренная/ Moderate	0,006*
IL-10 / STAT 3	-0,391	Умеренная/ Moderate	0,014*
IL-10 / STAT 6	-0,493	Умеренная/ Moderate	0,001*

Примечание: p — достоверность различий между показателями рассчитана согласно непараметрического U-критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными и статистически значимыми при $p < 0,05$ *

Note: p — significance of differences between indicators is calculated according to the nonparametric U-Mann-Whitney criterion, the differences are considered reliable and statistically significant when $p < 0,05$

В результате проведённого анализа установлена обратная заметная корреляционная связь между уровнем белков IL-6/STAT 1 и IL-6/STAT 6 ($p < 0,001$); обратная умеренная корреляционная связь между уровнем белков IL-6/STAT 3 ($p = 0,004$); IL-1 β / STAT 1 ($p = 0,023$); TNF/STAT 6 ($p = 0,032$); IL-10 – STAT 1 ($p = 0,006$); IL-10/STAT 3 ($p = 0,014$); IL-10 /STAT 6 ($p = 0,001$), зависимость признаков стати-

стически значима, $p < 0,05$. Полученные результаты согласуются с работами ряда авторов [10, 13].

Известно, что STAT-сигнальный путь находится под контролем различных регуляторов, в том числе супрессоров цитокиновых сигналов SOCS. Некоторыми авторами установлено, что при ожирении воспаление приводит к активации белков SOCS в гипоталамусе, печени, мышцах и жировой ткани [9, 15].

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя уровня цитокинов с уровнем белков WNT-сигнального пути, пг/мл

Table 3

The results of the correlation analysis of the relationship of the cytokine level indicator with the level of WNT signaling pathway proteins, pg/ml

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
IL-6/β-катенин	0,514	Заметная / Notable	< 0,001*
IL-6/склеростин	0,523	Заметная / Notable	< 0,001*
IL-6/WIF-1	0,095	Нет связи / No connection	0,348
IL-6/DVL-1	0,646	Заметная / Notable	< 0,001*
IL-6/GSK-3β	0,333	Умеренная / Moderate	< 0,001*
IL-6/GSK-3α	0,587	Заметная / Notable	< 0,001*
IL-1β/β-катенин	0,234	Слабая / Weak	0,021*
IL-1β/склеростин	0,301	Умеренная / Moderate	0,003*
IL-1β/WIF-1	0,028	Нет связи / No connection	0,783
IL-1β/DVL-1	0,414	Умеренная / Moderate	< 0,001*
IL-1β/GSK-3β	0,187	Слабая / Weak	0,062
IL-1β/GSK-3α	0,481	Умеренная / Moderate	< 0,001*
TNF-α/β-катенин	0,430	Умеренная / Moderate	< 0,001*
TNF-α/склеростин	0,473	Умеренная / Moderate	< 0,001*
TNF-α/WIF-1	0,112	Слабая / Weak	0,265
TNF-α/DVL-1	0,561	Заметная / Notable	< 0,001*
TNF-α/GSK-3β	0,313	Умеренная / Moderate	0,001*
TNF-α/GSK-3α	0,568	Заметная / Notable	< 0,001*
IL-10 – β-катенин	0,363	Умеренная / Moderate	< 0,001*
IL-10 – склеростин	0,469	Умеренная / Moderate	< 0,001*
IL-10 – WIF-1	0,152	Слабая / Weak	0,130
IL-10 – DVL-1	0,616	Заметная / Notable	< 0,001*
IL-10 – GSK-3β	0,094	Нет связи / No connection	
No connection	0,350		
IL-10 – GSK-3α	0,564	Заметная / Notable	< 0,001*

Примечание: ρ — достоверность различий между показателями рассчитана согласно непараметрического U-критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными и статистически значимыми при $p < 0,05$ *

Note: ρ — significance of differences between indicators is calculated according to the nonparametric U-Mann-Whitney criterion, the differences are considered reliable and statistically significant when $p < 0.05$ *

Исследования некоторыми учёными сверхэкспрессии белков SOCS показали [8, 9], что как SOCS1, так и SOCS3 проявляют сходные ингибирующие функции при различной цитокиновой сигнализации *in vitro*. Однако SOCS1 и SOCS3 не являются функционально взаимозаменяемыми. Установлено, что SOCS3 обладает нерегулярными физиологическими ингибирующими функциями при передаче сигналов цитокинов, включая сигнализацию IL-6, LIF, лептина и G-CSF, что со-

гласуется с нашими исследованиями. Согласно нашим данным, установлена статистически значимая обратная умеренная корреляционная связь между уровнем белков IL-6/SOCS 3 ($p=0,039$); IL-6/SOCS 6 ($p=0,007$); IL-10 /SOCS 6 ($p=0,017$). Зависимость признаков статистически значима, $p<0,05$.

По мнению ряда учёных [4, 12, 14], передача сигналов WNT обеспечивает антиадипогенное действие воспалительных цитокинов, вызванных ожирением. Ожирение связано с инфильтрацией макрофагами белой жировой ткани и повышением локальных концентраций IL-6 и TNF- α , потенциально способствующих патогенезу резистентности к инсулину путем ингибирования адипогенеза. Антиадипогенные действия IL-6 и TNF- α , по-видимому, опосредованы, по крайней мере, частично, через передачу сигналов WNT / β -catenin.

Согласно мнению авторов [5, 6], GSK-3 α/β играет важную роль в регуляции воспалительного процесса при ожирении. В частности, было установлено, что ингибирование GSK3 α/β подавляет воспаление в ответ на различные стимулы, такие как TNF- α , IL-1 β *in vitro*.

Известно, что GSK-3, с одной стороны, способствует экспрессии воспалительных цитокинов, с другой — подавляет противовоспалительные цитокины, в том числе, интерлейкин-10. Вместе с тем Firdos Ahmad и James R. Woodgett с соавторами указывают на то, что ингибирование GSK-3 α может быть связано с повышенным уровнем интерлейкина-10 как в плазме, так и в изолированных макрофагах [7].

В ходе нашего исследования был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 с уровнем белков WNT сигнального пути (β -катенин, склеростин, WIF-1, DVL-1, GSK-3 α , GSK-3 β) — таблица 3

В результате проведённого анализа в основном установлена или прямая заметная, или прямая умеренная корреляционная связь между уровнем цитокинов и уровнем белков WNT-сигнального пути, зависимость признаков статистически значима, $p<0,05$.

Выводы

1. У пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и избыточной массой тела установлено статистически значимое повышение концентрации про- и противовоспалительных TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 цитокинов относительно группы сравнения; выявлена обратная заметная корреляционная связь между уровнем белков IL-6/STAT 1 и IL-6/STAT 6 ($p<0,001$); обратная умеренная корреляционная связь между уровнем белков IL-6/STAT 3 ($p=0,004$); IL-1 β / STAT 1 ($p=0,023$); TNF- α / STAT 6 ($p=0,032$); IL-10 – STAT 1 ($p=0,006$); IL-10 / STAT 3 ($p=0,014$); IL-10 /STAT 6 ($p=0,001$), зависимость признаков статистически значима, $p<0,05$; установлена или прямая заметная, или прямая умеренная корреляционная связь между уровнем провоспалительных цитокинов и уровнем белков WNT-сигнального пути.

Повышение уровней цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом на фоне изменения концентрации белков WNT-сигнального пути и уровня белков STAT/SOCS 1, 3, 6 может служить биомаркером раннего выявления метаболических нарушений. Кроме того, цитокины, влияющие на метаболизм глюкозы и липидов, могут стать новыми мишенями для более эффективного лечения и профилактики метаболических заболеваний, что требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулакова А.С., Снимщикова И.А., Плотникова М.О. Особенности состояния STAT-сигнальной системы у пациентов с ожирением // Медицинский вестник Башкортостана.-2020.-Т.15, №2.-С.22-25.
2. Кулакова А.С. Снимщикова И.А., Плотникова М.О. Роль GSK-3 в Wnt/ β -catenin сигнальном пути при ожирении // Медицинская иммунология.- 2021.-Т.23, №4.- С. 775-780. DOI: 10.15789/1563-0625-ROG-2287
3. Arnardottir E. S., Lim D. C., Keenan B. T., Maislin G., Benediktsdottir B., Juliusson S., Pack A. I., Gislason T. Effects of obesity on the association between long-term sleep apnea treatment and changes in interleukin-6 levels: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. J. Sleep Research Society, 2015, Vol. 24, no. 2, pp. 148–159 DOI: 10.1111/jsr.12252
4. Christodoulides C., Lagathu C., Sethi J. K., Vidal-Puig A. Adipogenesis and WNT signaling.

J. Trends Endocrinol. Metab., 2009, Vol. 20, no. 1, pp.16-24. DOI: 10.1016/j.tem.2008.09.002

5. Colomiere M., Permezel M., Lappas M. Diabetes and obesity during pregnancy alter insulin signalling and glucose transporter expression in maternal skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. J Mol Endocrinol., 2010, Vol. 44, no. 4, pp. 213-23. DOI: 10.1677/JME-09-0091

6. Doble B. W., Woodgett J. R. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. J. Cell Sci., 2003, Vol. 116, no.1. (Pt 7), pp.1175-86. DOI: 10.1242/jcs.00384

7. Firdos Ahmad, Woodgett J. R. Emerging roles of GSK-3 α in pathophysiology: Emphasis on cardio-metabolic disorders. J. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 2020, Vol. 1867, no 2, pp. 118616. DOI: /10.1016/j.bbamcr.2019.118616.

8. Fujimoto, M., Naka T. SOCS1, a Negative Regulator of Cytokine Signals and TLR Responses, in Human Liver Diseases. J. Gastroenterol. Res. Pract., 2010 Vol. 470468. DOI: 0.1155/2010/470468

9. Inagaki-Ohara K., Kondo T., Ito M., Yoshimura A. SOCS, inflammation, and cancer. JAK-STAT, 2013, Vol.2, no.3, pp. e24053 DOI: 10.4161/jkst.24053

10. Johnson, D. E., O'Keefe, R. A., Grandis, J. R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. Nat. Rev. Clin. Oncol., 2018, Vol.15, no.4, pp. 234-248. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.8>

11. Liu C., Feng X., Li Qi., Wang Y., Li Qian, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J. Cytokine, 2016, Vol.86, pp. 100-109. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028

12. Rayasam G. V., Tulasi V. K., Sodhi R, Davis J. A., Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. J. Pharmacol., 2009, Vol.156, no. 6, pp.885-98. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00085

13. Rebe, C., Ghiringhelli, F. STAT3, a master regulator of anti-tumor immune response. J. Cancer, 2019, Vol.11, no.9, pp.1280. DOI: 10.3390/cancers11091280

14. Wang L., Li X., Wang Y. GSK3 β inhibition attenuates LPS-induced IL-6 expression in porcine adipocytes. Journal of Scientific Reports, 2018, Vol.8, no.1, e 15967. DOI: 10.1038/s41598-018-34186-0

15. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. J. Nat. Rev. Immunol. 2007, Vol.7, pp.454-465. DOI: 10.1038/nri2093

Автор

Кулакова Анастасия Сергеевна

Медицинский центр «Мой доктор», г. Брянск

Врач-гастроэнтеролог

Российская Федерация, 241019, г. Брянск, ул. Красноармейская, 100

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева»

Ассистент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин

Kulakovaas@mail.ru

A. S. Kulakova

ROLE OF PROTEINS STAT/SOCS AND WNT SIGNALING SYSTEM IN OBESITY

LLC «My Doctor» Medical Center», Bryansk, Russian Federation;
Oryol State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russian Federation

Abstract. Violation of adipogenesis leads to the formation of hypertrophic obesity. Hypertrophied adipocytes produce a large number of cytokines, including TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10. The mechanism of adipogenesis is complex and diverse, as it is influenced by numerous factors, including components of the STAT and WNT signaling systems. The search for possible markers of the development of metabolic diseases has led to interest in studying the involvement of STAT and WNT proteins, signaling systems, in the implementation of cytokine effects in obesity.

The aim of the study was to assess the serum levels of cytokines TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 in patients with overweight, obesity and metabolic syndrome, as well as the relationship of these indicators with the

concentration of STAT and WNT proteins signaling systems.

Materials and methods. The study included 118 people, including 28 people with overweight, 28 obese patients without signs of metabolic syndrome, 32 patients with metabolic syndrome, 30 apparently healthy individuals with normal body weight, matched by sex and age. The concentration of proteins in the blood serum was determined by enzyme immunoassay. Quantitative indicators were evaluated for compliance with the normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. In the absence of a normal distribution, quantitative data were described using the median (Me) and the lower and upper quartiles (Q1 – Q3). The direction and closeness of the correlation between two quantitative indicators were assessed using the Spearman rank correlation coefficient (with a non-normal distribution of indicators). Differences between the indicators were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. In patients with metabolic syndrome, obesity and overweight, a statistically significant increase in the concentration of pro- and anti-inflammatory (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10) cytokines was found relative to the comparison group; either a direct noticeable or a direct moderate correlation was established between the level of pro-inflammatory cytokines and the level of STAT and WNT proteins signaling systems. The obtained data on the increase in the levels of the corresponding cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10) in patients with overweight, obesity and metabolic syndrome against the background of changes in the concentration of proteins of the WNT signaling pathway and the level of STAT/SOCS proteins 1, 3, 6 can serve as biomarkers for early detection of metabolic disorders.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, cytokines, WNT signaling pathway, STAT proteins, SOCS proteins

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Anastasiia S. Kulakova

Kulakovaas@mail.ru

Received 10.06.2021

For citation:

Kulakova A.S. Role of proteins STAT/SOCS and WNT signaling system in obesity. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 254–262. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-254-262 (In Russ)

REFERENCES

1. Kulakova A.S., Snimshchikova I.A., Plotnikova M. O. Characteristics of state of STAT - signaling in patients with obesity. Bashkortostan Medical Journal (Russia), 2020, Vol.15, no. 2, pp. 22-25
2. Kulakova A.S., Snimshchikova I.A., Plotnikova M. O. Role of GSK-3 in WNT/ β -catenin signaling pathway in obesity. J. Medical Immunology (Russia), 2021. Vol.23, no. 4, pp. 775-780. DOI: 10.15789/1563-0625-ROG-2287 (in Russ)
3. Arnardottir E. S., Lim D. C., Keenan B. T., Maislin G., Benediktsdottir B., Juliusson S., Pack A. I., Gislason T. Effects of obesity on the association between long-term sleep apnea treatment and changes in interleukin-6 levels: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. J. Sleep Research Society, 2015, Vol. 24, no. 2, pp. 148–159. DOI: 10.1111/jsr.12252
4. Christodoulides C., Lagathu C., Sethi J. K., Vidal-Puig A. Adipogenesis and WNT signaling. J. Trends Endocrinol. Metab., 2009, Vol. 20, no. 1, pp.16-24. DOI: 10.1016/j.tem.2008.09.002
5. Colomiere M., Permezel M., Lappas M. Diabetes and obesity during pregnancy alter insulin signalling and glucose transporter expression in maternal skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. J Mol Endocrinol., 2010, Vol. 44, no. 4, pp. 213-23. DOI: 10.1677/JME-09-0091
6. Doble B. W., Woodgett J. R. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. J. Cell Sci., 2003, Vol. 116, no.1. (Pt 7), pp.1175-86. DOI: 10.1242/jcs.00384
7. Firdos Ahmad, Woodgett J. R. Emerging roles of GSK-3 α in pathophysiology: Emphasis on cardio-metabolic disorders. J. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 2020, Vol. 1867, no 2, pp. 118616. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.118616.
8. Fujimoto, M., Naka T. SOCS1, a Negative Regulator of Cytokine Signals and TLR Responses, in

- Human Liver Diseases. *J. Gastroenterol. Res. Pract.*, 2010 Vol. 470468. <https://doi.org/10.1155/2010/470468>
9. Inagaki-Ohara K., Kondo T., Ito M., Yoshimura A. SOCS, inflammation, and cancer. *JAK-STAT*, 2013, Vol.2, no.3, pp. e24053. DOI: 10.4161/jkst.24053
 10. Johnson, D. E., O'Keefe, R. A., Grandis, J. R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2018, Vol.15, no.4, pp. 234-248. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8
 11. Liu C., Feng X., Li Qi., Wang Y., Li Qian, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Cytokine*, 2016, Vol.86, pp. 100-109. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028
 12. Rayasam G. V., Tulasi V. K., Sodhi R., Davis J. A., Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *J. Pharmacol.*, 2009, Vol.156, no. 6, pp.885-98. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00085
 13. Rebe, C., Ghiringhelli, F. STAT3, a master regulator of anti-tumor immune response. *J. Cancer*, 2019, Vol.11, no.9, pp.1280. DOI: 10.3390/cancers11091280
 14. Wang L., Li X., Wang Y. GSK3 β inhibition attenuates LPS-induced IL-6 expression in porcine adipocytes. *Journal of Scientific Reports*, 2018, Vol.8, no.1, e 15967. DOI: 10.1038/s41598-018-34186-0
 15. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *J. Nat. Rev. Immunol.* 2007, Vol.7, pp.454-465. DOI: 10.1038/nri2093

Author

Anastasiia S. Kulakova

LLC «My Doctor» Medical Center», Bryansk

Gastroenterologist

100 Krasnoarmeyskaya street Bryansk Russian Federation 241019

FSBEI of HE «Oryol State University named after I.S. Turgenev

Assistant of the Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines

95 Komsomolskaya street Orel Russian Federation 302026

Kulakovaas@mail.ru