

Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу

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

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

В основе патологических процессов, ассоциированных с ожирением, лежит нарушение энергетического гомеостаза, а также избыточная эндокринная и паракринная активность жировой ткани, приводящая к воспалительным реакциям и гормональным дисфункциям, что сопровождается секрецией широкого спектра соединений, оказывающих влияние на ключевые процессы в человеческом организме. Одним из косвенных методов оценки происходящих в жировой ткани изменений является измерение концентраций циркулирующих соединений, включая цитокины, факторы роста, а также класса специфических соединений — адипокинов, специфичных для жировой ткани. Исследование циркулирующих биомаркеров позволяет проследить их связь с риском осложнений, метаболическим вариантом ожирения и другими клиническими и функциональными особенностями. К подобным маркерам можно отнести адипокины (лептин, адипонектин, апелин, резистин, оментин, висфатин, хемерин, липокалин и др.), биомаркеры воспаления, белки теплового шока, которые подробно рассматриваются в данном

обзоре в контексте их применения при ожирении и сопутствующих нозологиях.

Ключевые слова: ожирение, воспаление, биомаркеры, адипокины, цитокины, белки теплового шока.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/03-2023

Рецензия получена 11/04-2023

Принята к публикации 17/04-2023



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Джигоева 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. EDN QFORTP

Circulating biological markers of obesity: towards a systems approach

Timofeev Yu. S., Dzhigoeva O. N., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The pathological processes associated with obesity are based on impaired energy homeostasis, as well as excessive endocrine and paracrine activity of adipose tissue, leading to inflammation and hormonal imbalance, which is accompanied by the secretion of a wide range of compounds affecting key body processes. One of the indirect methods for assessing the adipose tissue abnormalities is the measurement of the concentration of cytokines, growth factors, as well as a class of specific compounds — adipokines specific to adipose tissue. The study of circulating biomarkers makes it possible to assess their association with the risk of complications, metabolic obesity, and other clinical and functional features. Such markers include adipokines (leptin, adiponectin, apelin, resistin, omentin, visfatin, chemerin, lipocalin, etc.), inflammation biomarkers, heat shock proteins, which are discussed in detail in this review in the context of their use in obesity and concomitant diseases.

Keywords: obesity, inflammation, biomarkers, adipokines, cytokines, heat shock proteins.

Relationships and Activities: none.

Timofeev Yu. S. * ORCID: 0000-0001-9305-6713, Dzhigoeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

YTimofeev@gnicpm.ru

Received: 14/03-2023

Revision Received: 11/04-2023

Accepted: 17/04-2023

For citation: Timofeev Yu. S., Dzhigoeva O. N., Drapkina O. M. Circulating biological markers of obesity: towards a systems approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3551. doi:10.15829/1728-8800-2023-3551. EDN QFORTP

ЖТ — жировая ткань, ИЛ — интерлейкин(-ы), ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухолей альфа, HSP — heat shock protein (белок теплового шока).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: YTimofeev@gnicpm.ru

[Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных отделов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Джигоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных отделов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- В настоящее время лабораторная диагностика ожирения ограничивается общеклиническим и биохимическим анализом, исследованием гормонов и специфических белков.
- Избыточная динамическая эндокринная и паракринная активность жировой ткани приводит к развитию ряда ассоциированных с ожирением заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Адипокины — соединения, специфичные для жировой ткани изучаются в качестве перспективных биомаркеров ожирения.
- Биомаркеры воспаления, включая цитокины, являются значимыми биохимическими факторами ассоциированных с ожирением нозологий.
- Белки теплового шока — малоизученная группа биомаркеров, исследование которых может дополнить спектр методов неинвазивной лабораторной диагностики при ожирении.

Key messages**What is known already about the subject?**

- Currently, laboratory diagnosis of obesity is limited to complete blood count and biochemical tests, the study of hormones and specific proteins.
- Excessive dynamic endocrine and paracrine activity of adipose tissue leads to a number of diseases associated with obesity.

What might this study add?

- Adipokines, compounds specific to adipose tissue, are being studied as promising biomarkers of obesity.
- Inflammatory biomarkers, including cytokines, are significant biochemical factors in obesity-associated diseases.
- Heat shock proteins are a poorly studied group of biomarkers, the study of which can complement the range of non-invasive laboratory diagnostic methods for obesity.

Введение

Распространенность избыточного веса и ожирения за последние годы, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, достигла эпидемических показателей и в настоящее время является одной из наиболее значимых проблем медицины. По своей нозологической природе ожирение представляет собой хроническое рецидивирующее многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани (ЖТ) и ее биомеханическому воздействию на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья.

С биологической точки зрения для ожирения характерно нарушение энергетического гомеостаза, а избыточная биологическая активность ЖТ приводит к воспалительным реакциям, гормональным дисфункциям и развитию ряда других осложнений, включая повышение риска онкологических заболеваний [1, 2]. Проблема осложняется тем, что, несмотря на прямую связь количества ЖТ с развитием ассоциированных заболеваний, существуют данные, расходящиеся с указанной линейной зависимостью. Одним из современных подходов является концепция "метаболически здорового ожирения", при котором отсутствуют выраженные кардиометаболические проявления; вместе с тем, имеет место и противоположная ситуация, когда метаболические нарушения, характерные для лиц с ожирением, наблюдаются у па-

циентов с нормальной массой тела [1, 2]. В работе Kouvari M, et al. показана возможность перехода пациентов из состояния метаболически здорового ожирения в метаболически нездоровый статус с повышением риска кардиометаболических осложнений [3]. В этом аспекте прогнозирование перехода пациента с ожирением в тот или иной метаболический тип и развитие кардиометаболических осложнений является актуальной задачей современной медицины, решение которой может достигаться с помощью клинических методов, функциональной диагностики, а также за счет методов неинвазивной лабораторной диагностики. Другим немаловажным фактором являются качественные изменения жировой ткани — "адипопатии", которые ассоциированы с нарушением буферной способности клеток вследствие энергетического дисбаланса. Для ЖТ характерна крайне высокая биохимическая и эндокринная активность, что проявляется в гиперсекреции широкого спектра белковых соединений, оказывающих влияние на ключевые процессы в человеческом организме [4]. Патологические биохимические процессы, происходящие в ЖТ при ожирении, представляют интерес и с фундаментальной, и с практической точек зрения.

Цель обзора — подробный анализ последних исследований, посвященных циркулирующим биомаркерам, ассоциированным с ожирением, таким как адипокины, факторы, ассоциированные с воспалением, и белки теплового шока.

Материал и методы

Проведен поиск и анализ источников в базах данных e-Library и PubMed по ключевым словам "биомаркер", "ожирение", "цитокин", "адипокин". Также целенаправленно проводился поиск по каждому биологическому маркеру, приведенному в обзоре: "лептин", "адипонектин", "апелин", "резистин", "оментин", "висфатин", "хемерин", "липокалин", "интерлейкин", "TNF- α /ФНО- α ", "галектин-3", "белок теплового шока" с поиском по отдельным нозологиям: "сахарный диабет", "неалкогольная жировая болезнь печени", "онкологические заболевания", "сердечная недостаточность". Глубина поиска составила 5 лет для зарубежных источников и 10 лет для отечественных работ. Таким образом, в обзор включен 41 источник: актуальных экспериментальных, лабораторных и клинических исследований, монографий и систематических обзоров.

Результаты

Одним из методов оценки происходящих в ЖТ изменений является измерение концентраций циркулирующих соединений, включая цитокины, факторы роста, а также класс специфических соединений — адипокинов, специфичных для ЖТ, исследование которых позволит проследить их связь с риском осложнений, метаболическим вариантом ожирения и другими клиническими и функциональными особенностями [5].

В настоящее время лабораторная диагностика ожирения в большинстве клиник ограничивается рутинными биохимическими и общеклиническими анализами. При сопутствующих осложнениях рутинная панель расширяется с включением гормонов щитовидной железы, половых гормонов, кортизола, инсулина, простат-специфического антигена, показателей обмена кальция [1, 6–8].

Биохимические маркеры представляют собой биологические характеристики, которые могут быть объективно измерены и использованы как показатель нормально протекающих биологических процессов, патологических состояний или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство. Данное понятие включает в себя широкий спектр исследуемых в лаборатории показателей, начиная с клеточного профиля и заканчивая молекулярно-генетическими и биохимическими маркерами. Практически все биомаркеры, ассоциированные с ожирением, являются биологически активными соединениями, участвующими в различных биохимических процессах, поэтому требуется их количественная оценка с точным определением концентраций в анализируемом материале. В перспективе возможно расширение лабораторной диагностики, мониторинга и прогнозирования осложнений ожирения за счет применения ряда циркулирующих биомаркеров, большая часть из которых определяется автоматизированными и полуматематическими иммуноферментными метода-

ми, включая широкодоступный количественный твердофазный иммуноферментный анализ.

Адипокины

Адипокины представляют собой цитокины, которые продуцируются ЖТ и оказывают плеiotропные метаболические эффекты, играющие важную патогенетическую роль в развитии осложненного ожирения. К адипокинам относят такие соединения, как лептин, адипонектин, апелин, резистин, оментин, висфатин, хемерин, липокалин и т.д. В настоящем обзоре рассматриваются основные представители этой группы соединений, и проанализированы данные об их потенциале в качестве биомаркеров ожирения и ассоциированных с ним нозологий.

Лептин представляет собой полипептид, состоящий из 167 аминокислот и кодирующийся геном *LEP*. Основным источником лептина является белая ЖТ; в небольших количествах данное соединение секретируется слизистой оболочкой желудка, передним отделом гипофиза, яичниками, лимфоидной тканью и костным мозгом. Действие лептина опосредуется специфическим рецептором ObR/LEPR. Данные рецепторы широко распространены в человеческом организме, включая гипоталамус, поджелудочную железу, яички, яичники, скелетные мышцы, почки, легкие [5, 9]. Лептин играет важную роль в регуляции метаболизма, участвует в процессах антиген-специфического иммунитета, коагуляции, гемопоэза и регуляции репродукции. В нормальных условиях лептин приводит к снижению массы тела, тогда как при ожирении наблюдается "резистентность к лептину", для которой характерно повышение его концентрации в кровотоке [10]. Сывороточные уровни лептина положительно коррелируют с долей ЖТ и индексом массы тела (ИМТ), при этом его значения у женщин выше, чем у мужчин. Концентрация лептина меняется в течение суточного цикла, достигая максимума в 23:00–1:00 ч и снижаясь к полудню [9].

По данным ряда авторов, повышенные концентрации лептина ассоциируются с такими нозологиями, как сердечно-сосудистые патологии, включая гипертоническую болезнь, а также с повышением заболеваемости почек, метаболическим синдромом и, в целом, увеличением риска смерти от любых причин [11].

Важные результаты получены касательно связи уровней лептина с патологией репродуктивной системы у пациентов с ожирением. По данным Peng Y, et al., повышенные концентрации лептина в сыворотке крови ассоциировались с более высоким риском развития поликистоза яичников, при этом авторами предлагалось использовать комплексное определение лептина и анти-Мюллера гормона [12]. Также описано негативное влияние лептина у мужчин с ожирением на репродуктивную функ-

цию, при этом повышенные концентрации биомаркера были ассоциированы с нарушением регуляции андрогенов и бесплодием [9].

Адипонектин по своей химической структуре представляет собой полипептид, кодирующийся геном *ADIPOQ* и состоящий из 244 аминокислотных остатков, сгруппированных в 4 домена. Адипонектин продуцируется, главным образом, в ЖТ и обладает антиатерогенным, противовоспалительным, инсулин-сенсбилизирующим и кардиопротективным эффектом [13]. Сывороточные концентрации адипонектина, в отличие от ряда других адипокинов, снижены у пациентов с метаболическими нарушениями, включая дислипидемию, сахарный диабет (СД) 2 типа, тяжелые формы ожирения. Предполагается, что низкие уровни адипонектина, которые наблюдаются при ожирении и его осложнениях, являются следствием хронического воспаления низкой интенсивности, которое влияет на ЖТ при данных патологических состояниях [13, 14].

Однако значение адипонектина как благоприятного фактора прогноза не является столь однозначным. 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 С-реактивного белка (СРБ), были подвержены практически троекратному риску развития ревматоидного артрита [15]. По данным Kurose S, et al., высокие уровни адипонектина связаны со снижением мышечной массы и силы мышц у больных с ожирением [14]. Отдельно стоит отметить работу Таянскогo А. Д. и др., в которой авторами анализировались молекулярные механизмы, связывающие адипонектин и экспрессию гена аполипопротеина AI в гепатоцитах. Исследование показало, что в регуляции адипонектином экспрессии гена аполипопротеина AI участвуют рецепторы адипонектина (AdipoR1/R2), аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, рецепторы активаторов пролиферации пероксисом-альфа и печеночные X-рецепторы [16].

Апелин — биоактивный пептид, кодирующийся геном *APLN*. Апелин-12 является наиболее значимой формой данного соединения, которая представляет собой пептидный фрагмент из 12 аминокислотных остатков. Апелин участвует в регуляции кровяного давления, сердечной сократимости, балансе жидкости и активации высвобождения адренокортикотропного гормона из гипофиза [17]. В настоящий момент апелин активно изучается в качестве предиктора осложнений ожирения в различных возрастно-половых группах. По данным Wakeel MA, et al., сывороточные уровни апелина были выше у детей с ожирением в сравнении с группой контроля, при этом концентрации

биомаркера положительно коррелировали с ИМТ, уровнем холестерина, инсулина, глюкозы натощак и индексом инсулинорезистентности (ИР) [17]. В исследовании Yin C, et al., также посвященном исследованию биомаркера у детей, было показано, что повышенные уровни апелина-12 в сыворотке у пациентов с ожирением были связаны с развитием метаболического синдрома. Проведенный авторами анализ показал, что апелин является более чувствительным биомаркером метаболического синдрома у детей с ожирением, чем адипонектин и лептин [18]. Особый интерес представляет работа отечественных исследователей Листопад О. В. и др., которые анализировали связь концентраций апелина в плазме крови с ремоделированием сердца у больных абдоминальным ожирением. Было показано, что концентрации апелина у пациентов с ожирением были выше, чем в контрольной группе здоровых людей, а уровни маркера отрицательно коррелируют со структурными изменениями сердца, что может свидетельствовать о значении апелина как фактора, обладающего кардиопротективными свойствами [19].

Резистин представляет собой богатый цистеином пептид, кодирующийся геном *RETN*, состоящий из 108 аминокислотных остатков в форме пре-пептида и 92 аминокислотных остатков в зрелой циркулирующей форме. Резистин является адипокином, который снижает способность инсулина подавлять высвобождение глюкозы из печени, и повышает поглощение глюкозы мышцами. В исследовании Kollari E, et al. было показано, что сывороточные уровни резистина у пациентов с СД 1 типа с избыточной массой тела и ожирением были выше, чем у пациентов с нормальной массой тела, при этом концентрации резистина значимо коррелировали с систолической и диастолической гипертензией, а также скоростью пульсовой волны [20]. В работе Гуссаовой С. С. и др. была выявлена связь сывороточных концентраций резистина и ИМТ у больных с морбидным ожирением, а также у больных с ожирением и ИР. Этими же авторами была описана связь повышения уровня биомаркера в сыворотке крови со снижением скорости клубочковой фильтрации у больных с морбидным ожирением, что, по их мнению, может отражать вовлеченность резистина в процесс развития дисфункции почек при ожирении [21].

Оментин-1 представляет собой гликопротеин, состоящий из 295 аминокислотных остатков и связанных олигосахаридов. Оментин-1 является адипокином, секретирующимся висцеральной ЖТ и клетками стромы сосудов, физиологическое и патофизиологическое значение которого до конца не изучены [22]. Вместе с тем, были получены данные, что оментин-1 является потенциально благоприятным фактором прогноза 1-летней выживаемости

у пациентов, перенесших ишемический инсульт [23]. В работе Драгановой А. С. и др. было показано, что в группе больных с ИБС уровни оментин-1 были наиболее низкими у больных с многососудистым поражением коронарных артерий, а также у больных с повышенным ИМТ по сравнению с лицами с нормальной массой тела [24].

Висфатин — белок, состоящий из 491 аминокислотного остатка, кодирующийся геном *NAMPT*. Данный фактор экспрессируется, главным образом, в висцеральной ЖТ, 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. По данным исследования, проведенного Elkabany ZA, et al., сывороточные уровни висфатина у больных с ожирением были выше, чем в контрольной группе, при этом наиболее высокие уровни были характерны для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией [25]. Интересные результаты были получены Radzicka-Mularczyk S, et al., исследовавших сывороточные концентрации висфатина у беременных женщин с ожирением и гестационным СД. Согласно полученным данным, уровни висфатина были значительными у больных с гестационным СД с повышенным ИМТ, при этом уровни маркера коррелировали с концентрацией гликированного гемоглобина и снижались при терапии инсулином [26].

Хемерин — пептид, в зрелой форме состоящий из 137 аминокислотных остатков, кодирующийся геном *RARRES2*. Данное соединение является лигандом рецептора CMKLR1 (ChemR23). Хемерин активируется сериновыми протеазами из прохемерина, а его активная форма участвует в паракринной и аутокринной передаче сигналов для дифференцировки адипоцитов и модулирует экспрессию генов, отвечающих за гомеостаз глюкозы и липидов. В работе Rowicka G, et al. было показано, что уровни хемерина достоверно повышены в группе детей с ожирением в сравнении с контрольной группой, при этом уровни маркера коррелировали с концентрацией СРБ, что, по мнению авторов исследования, может свидетельствовать о связи ожирения с хроническим воспалением низкой интенсивности [27].

Липокалин-2 (NGAL — липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов, — белок семейства липокалинов, который кодируется геном *LCN2*, состоящий из 178 аминокислотных остатков. На клеточном уровне липокалин-2 участвует в процессах апоптоза и обеспечивает врожденный иммунитет. Помимо нейтрофилов, липокалин-2 экспрессируется в адипоцитах, эндотелиальных клетках, макрофагах, гладкомышечных клетках и гепатоци-

тах [28]. В исследовании Шулькиной С. Г. и др. уровни липокалина-2 были ассоциированы с поражением канальца нефрона у больных неосложненной артериальной гипертензией I-II стадии с ожирением, таким образом, липокалин-2 проявил себя как потенциальный биомаркер почечного повреждения у пациентов с ожирением в молодом возрасте [29].

Таким образом, в мировой и отечественной литературе представлены отдельные свидетельства перспективности использования таких факторов как адипонектин, апелин, лептин, резистин, висфатин, хемерин, оментин-1 и липокалин-2 в качестве дополнительных биомаркеров у больных с ожирением в различных возрастно-половых группах, с теми или иными осложнениями, однако всеобъемлющего исследования "адипокинового профиля" по настоящее время не проводилось.

Биомаркеры воспаления

Биомаркеры воспаления отражают процессы развития системной воспалительной реакции низкой интенсивности, которые лежат в основе патогенеза развития ИР, а также ассоциированы с повышенными рисками кардиометаболических и гормональных осложнений. Помимо классических маркеров воспаления, таких как СРБ и интерлейкин (ИЛ)-6, в качестве ассоциированных с ожирением провоспалительных цитокинов были описаны ИЛ-12, ИЛ-23, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), галектин-3, трансформирующий фактор роста и др. [30, 31]. В настоящем обзоре представлены результаты последних исследований, посвященных анализу ряда циркулирующих биомаркеров воспалительных реакций, наиболее интересных с клинической и лабораторной точек зрения.

ИЛ — группа ассоциированных с иммунной системой цитокинов, синтезируемых главным образом лейкоцитами, а также клетками различных тканей. В настоящее время в человеческом организме описано >50 соединений, которые относят к этой группе. Из последних работ, посвященных данной группе биомаркеров, особый интерес представляют результаты рандомизированного исследования, проведенного Vandebergh M, et al., в котором определялась связь ИЛ-6 с ИМТ у больных с рассеянным склерозом. При этом, согласно полученным авторами результатам, при генетически обусловленных формах повышения ИМТ наблюдалась достоверная ассоциация с гиперэкспрессией ИЛ-6 и развитием рассеянного склероза [32]. Исследование концентраций ИЛ-6 в плазме крови проводилось Alissa EM, et al. у женщин с центральным ожирением и поликистозом яичников. Уровни ИЛ-6 и СРБ были значительно выше у женщин с ожирением, чем у женщин с нормальным весом как в группе поликистоза яичников, так и в груп-

пе контроля. Авторами предполагается, что поликистоз яичников, ассоциированный с центральным ожирением, усиливает влияние провоспалительных факторов [33]. В работе Pirowska M, et al. была показана связь гиперсекреции ИЛ-17 и ИЛ-23 с развитием псориатического артрита на фоне метаболического синдрома, а также ИЛ-17 с развитием СД и дислипидемией у больных с псориазом [34].

ФНО-α представляет собой растворимый белок, состоящий в зрелой форме из 157 аминокислотных остатков, кодирующийся геном *TNF*. ФНО-α относится к суперсемейству белков TNF (Tumor necrosis factor) и является ключевым цитокином, регулирующим иммунные клетки, оказывающим пирогенное, апоптотическое действие, подавляющим рост опухолей и репликацию вирусов. В исследовании, проведенном Alzamil H, et al., было показано, что сывороточные концентрации ФНО-α у пациентов с СД коррелируют с ИР и уровнем гликированного гемоглобина. Повышенные уровни фактора были связаны с коморбидным эффектом ожирения и СД, тогда как уровни лептина были связаны только с ожирением. Авторами исследования предполагается, что дальнейшее изучение данного фактора может расширить возможности мониторинга СД, особенно у пациентов с ожирением [35]. Противоречивые результаты были получены Lazar-Poloczek E, et al., в исследование которых были включены пациенты с дилатационной неишемической кардиомиопатией как с ожирением, так и с нормальным весом. Концентрации ФНО-α в сыворотке крови больных не зависели от наличия ожирения, однако уровни растворимого рецептора sTNFr1 (soluble Tumor Necrosis Factor receptor), 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 статистически значимых различий получено не было. В этом аспекте интересным является мнение авторов работы о перспективности исследования сывороточных уровней рецепторов sTNFr1 и sTNFr2 в качестве биомаркеров воспаления, ассоциированных с ожирением, у больных с дилатационной неишемической кардиомиопатией, а также в качестве предикторов эффективности лечения перед назначением анти-ФНО терапии [36].

Галектин-3 — белок, кодирующийся геном *LGALS3*, состоящий из 130 аминокислотных остатков, в структуре которого присутствует специфический элемент — домен, распознающий углеводы — CRD (carbohydrate recognizing domain). В человеческом организме галектин-3 участвует в различных биологических процессах, включая фиброгенез, пролиферацию фибробластов, регуляцию ремоделирования кардиоваскулярной системы. Галектин

считается перспективным биомаркером, гиперсекреция которого ассоциирована с сердечной недостаточностью, а его значение в качестве биомаркера ожирения в настоящее время активно изучается [30]. В исследовании, проведенном Gopal DM, et al., анализировалась связь циркулирующих концентраций галектина-3 с развитием осложнений у асимптоматических пациентов молодого возраста с ожирением. Согласно полученным результатам, галектин-3 был ассоциирован с развитием метаболической болезни сердца и легочной гипертензии, тогда как традиционные факторы риска — N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и фоллистатин-подобный белок 3 не проявили себя в исследуемой группе. Таким образом, галектин-3 показал себя как потенциальный биомаркер для преклинической идентификации сердечной недостаточности и легочной гипертензии у пациентов с ожирением, что позволит создавать целевые группы для превентивного вмешательства [37].

Таким образом, биомаркеры воспаления могут быть новыми потенциальными факторами в оценке риска развития метаболического синдрома, кардиоваскулярных, ревматологических и инфекционных осложнений ожирения и могут лечь в основу высокодоступных и неинвазивных лабораторных подходов в диагностике, мониторинге и прогнозировании ожирения и сопутствующих состояний.

Белки теплового шока

Белки теплового шока (Heat shock proteins, HSP) — перспективная группа биомаркеров, ассоциированных с состоянием сердечно-сосудистой системы. Синтез белков теплового шока происходит во всех клетках человеческого организма, содержащих ядро. В ответ на воспаление, интоксикацию или гипоксию экспрессия этих белков увеличивается. При этом имеются свидетельства о связи ряда белков теплового шока, таких как HSP27, HSP60 и HSP70, с ожирением. В настоящее время значение данных маркеров изучено недостаточно, однако накоплены свидетельства о связи данной группы соединений с различными кардиоваскулярными состояниями, при этом повышенные концентрации данных белков были ассоциированы с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, атеросклероза [38, 39].

Sell H, et al. в своем исследовании демонстрируют связь HSP60 с динамикой ожирения на фоне бариатрического хирургического вмешательства. Уровни HSP60 были значительно повышены у больных с морбидным ожирением, уменьшаясь после снижения веса, достигнутого с помощью хирургического воздействия. Также концентрации

анализируемого белка положительно коррелировали с уровнем триглицеридов, аполипопротеина В, гликированного гемоглобина и СРБ. Таким образом, HSP60 отражал динамику заболевания и проявлял связь с показателями липидного обмена и воспаления [40].

В исследовании Yildirim O, et al. определялась роль белков теплового шока HSP60 и HSP70 в развитии воспаления и у пациентов с заболеванием почек, связанным с ожирением (ORKD, obesity-related kidney disease). Исследование показало значимое повышение уровня HSP60 в сыворотке крови по сравнению с контрольными группами лиц как с нормальным весом, так и с ожирением. Для HSP70 значимых различий получено не было, тогда как у HSP60 была выявлена связь не только с наличием ORKD, но и с экскрецией общего белка мочи. Авторами предполагается, что HSP60 играет роль в инициации и прогрессировании поражения почек, при этом данный белок запускает воспалительную реакцию у пациентов с ожирением [41].

Таким образом, белки теплового шока — актуальная цель для исследований в области клинической лабораторной диагностики ожирения, при этом наличие доступных иммуноферментных методов открывает хорошие перспективы как для фундаментальных исследований, так и потенциал для клинического внедрения в случае успешной валидации данных биомаркеров.

Другие потенциальные биомаркеры и лабораторные подходы в диагностике ожирения. Помимо описанных выше адипокинов, воспалительных цитокинов и белков теплового шока, при ожирении потенциальным значением может обладать ряд менее специфичных показателей и систем различных факторов, включая систему инсулиноподобных факторов роста, натрийуретические пептиды, ряд

генетических маркеров, включая микро-РНК, анализ уровня нутриентов, а также исследование показателей окислительного стресса [2-4, 31]. Данные направления лабораторной науки, безусловно, заслуживают определенного внимания, однако не так специфичны относительно проблемы биомаркеров ожирения. Формат публикации не позволяет в кратком обзоре рассмотреть все указанные методологические подходы и системы факторов, которые заслуживают отдельного углубленного анализа не только в аспекте лабораторной диагностики ожирения, но и в целом касаясь профилактики и ранней диагностики широкого спектра хронических заболеваний.

Заключение

Учитывая состояние лабораторной диагностики в настоящее время, можно заключить, что наиболее целесообразным и доступным методом, отражающим текущий биологический статус пациента на момент взятия материала, является количественный иммуноферментный анализ с его вариациями, с помощью которого возможно определение концентраций различных биологически активных соединений, включая адипокины, биомаркеры воспаления и белки теплового шока в биологических жидкостях. Такой подход открывает потенциальные возможности для создания комплексных панелей неинвазивных лабораторных тестов для больных с ожирением, позволяющих обойти ограничение и недостаточную диагностическую эффективность отдельных биомаркеров при изолированном использовании.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Obesity: evaluation and management of patients. M.: NMRC TPM Russian Ministry of Health, 2021. p. 174. (In Russ.) Дракпина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021. с. 174. ISBN: 978-5-9907556-0-4.
2. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558-66. doi:10.1007/s00125-018-4787-8.
3. Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, et al. 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.
4. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:507-24. doi:10.1038/s41574-019-0230-6.
5. 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.
6. Matosyan KA, Oranskaya AN, Gurevich KG, et al. Biochemical markers of obesity in the 18-25-year-old patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):34-9. (In Russ.) Матосян К.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М. и др. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18-25 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-34-39.
7. Troshina EA, Komshilova KA, Ershova EV, et al. Obesity (essential laboratory diagnostic tests). Guidelines for general medical practitioners. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):48-50. (In Russ.) 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.
8. Kornoukhova LA, Denisov NL, Marchenko VN, et al. Early diagnosis of hepatic metabolic disorders in obese patients.

- Gastroenterology. 2019;8(163):35-43. (In Russ.) Корноухова Л. А., Денисов Н. Л., Марченко В. Н. и др. Ранняя диагностика метаболических нарушений функции печени при ожирении. Гастроэнтерология. 2019;8(163):35-43. doi:10.31550/1727-2378-2019-163-8-35-43.
9. Almahboub FA, Md Mokhtar AH, Malik IA, et al. Leptin and reproductive dysfunction in obese men. *Andrologia*. 2020; 52(1):e13433. doi:10.1111/and.13433.
10. Zulfania Khan A, Ghaffar T, 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.
11. 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.
12. 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.
13. Alatas SE, Yavuz Dogu S, Kilic D, et al. 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.
14. 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.
15. Zhang Y, Peltonen M, Andersson-Assarsson JC, et al. Elevated adiponectin predicts the development of rheumatoid arthritis in subjects with obesity. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(6):452-60. doi:10.1080/03009742.2020.1753808.
16. Tanyanskiy DA, Shavva VS, Dizhe EB, et al. Adiponectin stimulates apolipoprotein A-1 gene expression in HEPG2 cells via AMPK, PPAR-alpha, and LXR signalling mechanisms. *Biochemistry*. 2022;87(11):1700-8. (In Russ.) Тянянский Д. А., Шавва В. С., Дижэ Э. Б. и др. Адипонектин стимулирует экспрессию гена аполипопротеина А-1 в клетках НерГ2 через сигнальные пути АМРК, РРАР-альфа и LXR. Биохимия. 2022;87(11):1700-8. doi:10.31857/S0320972522110148.
17. El Wakeel MA, El-Kassas GM, Kamhawy AH, et al. Serum Apelin and Obesity-Related Complications in Egyptian Children. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(8):1354-8. doi:10.3889/oamjms.2018.312.
18. Yin C, Zhang H, Zhang M, et al. Adropin and apelin-12 efficiently predict metabolic syndrome in obese children. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1132-9. doi:10.1111/pedi.13101.
19. Listopad OV, Bazhenova EA, Ionin VA, et al. Apelin and heart remodeling in patients with abdominal obesity. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(2):17-9. (In Russ.) Листопад О. В., Баженова Е. А., Ионин В. А. и др. Апельин 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.
20. 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.
21. Gussaova SS, Bobkova IN, Stavrovskaya EV, et al. Serum level of resistin and insulin resistance in patients with morbid obesity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (supplement 1):78. (In Russ.) Гуссаова С. С., Бобкова И. Н., Ставровская Е. В. и др. 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.
22. Zengi S, Zengi O, Kirankaya A, et al. Serum omentin-1 levels in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(3):247-51. doi:10.1515/jpem-2018-0231.
23. 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;505:167-71. doi:10.1016/j.cca.2020.03.007.
24. Draganova AS, Polyakova EA, Kolodina DA, et al. Concentration omentin-1 in the serum of patients with coronary heart disease. *Translational Medicine*. 2019;6(6):5-13. (In Russ.) Драганова А. С., Полякова Е. А., Колодина Д. А. и др. 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.
25. Elkabany ZA, Hamza RT, Ismail EAR, 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 Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(8):1008-16. doi:10.1097/MEG.0000000000001608.
26. Radzicka-Mularczyk S, Zaborowski MP, Brązert J, et al. 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.
27. Rowicka G, Dyląg H, Chełchowska M, et al. Serum Calprotectin and Chemerin Concentrations as Markers of Low-Grade Inflammation in Prepubertal Children with Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7575. doi:10.3390/ijerph17207575.
28. 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.
29. Shulkina SG, Schekotov VV, Smirnova EN, et al. Vascular Endothelial Growth Factor and lipocalin-2 as markers of early nephron damage in patients with hypertension and obesity. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(1):48-52. (In Russ.) Шулькина С. Г., Щекотов В. В., Смирнова Е. Н. и др. 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):48-52. doi:10.17691/stm2016.8.1.20.
30. Drapkina OM, Deeva TA. Prognostic significance of galectin-3 measurement in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):40-7. (In Russ.) Драпкина О. М., Деева Т. А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и не-алкогольной жировой болезнью печени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):40-7. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-40-47.
31. Nimtsch 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.
32. Vandebergh M, Becelaere S. CHARGE Inflammation Working Group; 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.

33. Alissa EM, Algarni SA, Khaffji AJ, et al. Impact of interleukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(8):1133-7. doi:10.1080/01443615.2019.1697219.
34. 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):70-5. doi:10.5114/ada.2018.73136.
35. 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.
36. Lazar-Poloczec 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.
37. Gopal DM, Ayalon N, Wang YC, 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.
38. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Gataulin RG, et al. The role of obesity in the development of atrial fibrillation: current problem status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):109-14. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Гатаулин Р. Г. и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):109-14. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
39. Ponasenko OA, Gankovskaya LV, Svitich OA. The role of the heat shock protein 70 in the pathogenesis of cardiovascular pathology. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(2):201-8. (In Russ.) Понасенко О. А., Ганковская Л. В., Свитич О. А. Роль белка теплового шока 70 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. *Медицинская иммунология*. 2019;21(2):201-8. doi:10.15789/1563-0625-2019-2-201-208.
40. 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):2108-14. doi:10.1002/oby.22014.
41. Yildirim O, 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.