

А.С. Кулакова, И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова
**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ STAT-СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
 У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ**

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», г. Орёл

Цель исследования: охарактеризовать изменения STAT-сигнальной системы у пациентов с ожирением.

Материал и методы: В исследование было включено 92 человека, из них 24 пациента с метаболическим синдромом, имеющих прогрессирующие формы ожирения I – III степеней при отсутствии сахарного диабета. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови у обследуемых определяли концентрацию протеинов STAT1, STAT 3, STAT 6.

Результаты. Уровень концентрации STAT-белков в сыворотке крови у пациентов с ожирением составил: STAT1 - 0,37 [0,25; 0,48] нг/мл, STAT3 - 0,19 [0,15; 0,45] нг/мл, STAT6 - 0,16 [0,14; 0,2] нг/мл, что ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). При этом у некоторых пациентов регистрировалось повышение концентрации протеинов, что, согласно данным литературы, сочетается со склонностью к кандидозу, сахарному диабету 1-го типа, риску поражений печени, аллергии.

Выводы. У пациентов, страдающих ожирением, выявлено снижение уровня STAT-белков (STAT1, STAT3, STAT6) по сравнению со здоровыми лицами. Дальнейшие исследования передачи сигналов в системе JAK / STAT в жировой ткани могут быть перспективными для диагностики и новых терапевтических подходов к лечению ожирения, сахарного диабета, стеатоза печени и других заболеваний.

Ключевые слова: STAT-сигнализация, белки STAT, адипогенез.

A.S. Kulakova, I.A. Snimshchikova, M.O. Plotnikova
**CHARACTERISTICS OF STATE OF STAT - SIGNALING
 IN PATIENTS WITH OBESITY**

Objective: to characterize changes of STAT – signaling system in patients with obesity.

Material and methods: The study included 92 patients, of which 24 patients with metabolic syndrome but no diabetes mellitus had progressive forms of obesity I – III degree. The serum concentration of STAT1, STAT 3, STAT 6 proteins in patients was measured by ELISA method.

Results: The level of STAT proteins in blood serum in obese patients was: STAT1 - 0.37 [0.25; 0.48] ng / ml, STAT3 - 0.19 [0.15; 0.45] ng / ml, STAT6 - 0.16 [0.14; 0.2] ng / ml, which is lower than in healthy individuals, $p < 0.05$. Moreover, in some patients, an increase in the concentration of proteins was registered, which, according to the literature, coincides with a predisposition to Candida, type 1 diabetes, liver disease, allergic reactions, and other diseases.

Conclusions: decrease of STAT protein level was found in patients with obesity (STAT1, STAT3, STAT6). Further studies of signal transmission in the JAK / STAT system in adipose tissue may be promising for the diagnosis and new therapeutic approaches to the treatment of obesity, diabetes, liver disease and other diseases.

Key words: STAT-signaling, STAT proteins, adipogenesis.

Жировая ткань все чаще признается исследователями как орган, относящийся к иммунной системе [1,2]. В последнее время зарубежными и отечественными учёными активно исследуется наличие взаимосвязи избыточного количества жировой ткани в организме с изменениями в системе иммунного реагирования, в том числе участие активаторов транскрипционных белков (STAT) в иммунном ответе организма, однако этот вопрос является недостаточно изученным [6,11].

Цель исследования – охарактеризовать изменения STAT сигнальной системы у пациентов с ожирением.

Материал и методы

В исследование было включено 92 человека, из них 24 пациента с метаболическим синдромом (17 женщин и 7 мужчин), имеющих прогрессирующие формы ожирения I – III степеней при отсутствии сахарного диабета. Возраст больных составил 40 ± 10 лет. Для определения показателей концентрации протеинов STAT, условно принимаемых за физиологическую норму, были обследованы 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными контрольной группы.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. В работе был применен комплекс иммунологических и общеклинических методов исследования. Концентрацию протеинов STAT1, 3, 6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства Cusabio Biotech.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного комплекса Microsoft Excel. Данные представлены в виде абсолютного и относительного (%) числа больных, медианы, 1 и 3 квартилей [Me, Q1, Q3]. Различия между группами по количественным признакам, рассчитанные с использованием критерия Манна–Уитни, считались значимыми при $p < 0,05$. Критериями исключения из проводимого исследования служили: возраст пациентов меньше 18 и старше 65 лет, сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, наличие на момент исследования острых респираторных инфекций, беременности, сепсиса, иммуносупрессии вследствие новообразований или ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита, отказа

больного от проводимого исследования. Исследование после получения информированного согласия каждого пациента проводилось в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, протокол его проведения одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

Результаты и обсуждение

В результате обследования пациентов с ожирением выявлено, что 15 из них (62,5%) имеют ожирение 1-й степени, 7 лиц (29,17%) – 2-й степени, 2 пациента (8,33%) – 3-й степени. При анализе антропометрических данных средние показатели роста составили 170 ± 15 см, веса – 95 ± 15 кг. По данным общеклинических лабораторных и инструментальных исследований установлено, что в общем анализе крови у 2 (8,33%) пациентов выявлено ускорение СОЭ и эозинофилия; у 2 (8,33%) – отклонения в общем анализе мочи в виде повышения количества лейкоцитов, наличия бактерий и солей; в биохимическом анализе крови у 3 (12,5%) наблюдалось повышение уровня общего холестерина, у 4 пациентов (16,67%) – повышение уровня билирубина в крови. У пациентов с жалобами на боли в эпигастрии (10 человек) проводилась ФГДС, по результатам которой хронический гастрит был зарегистрирован у 9 (37,5%) обследованных, хронический гастродуоденит – у 1 (4,17%). При этом инфекция *Helicobacter pylori* была обнаружена у 6 (25%) пациентов (тест-

система Хелпил для инвазивной экспресс-диагностики *Helicobacter pylori* по уреазной активности биоптата, полученного в ходе эндоскопического исследования слизистой оболочки желудка). По данным УЗИ органов брюшной полости у 11 (45,83%) пациентов выявлен жировой гепатоз. Также по данным анамнеза у части обследуемых имеет место наличие сопутствующих хронических заболеваний: хронический бронхит – у 1 (4,17%), желчнокаменная болезнь – у 1 (4,17%), остеохондроз – у 5 (20,83%); хронический аутоиммунный тиреоидит – у 2 (8,33%); хронический тонзиллит – у 1 (4,17%), артериальная гипертония – у 2 (8,33%), пиелит и мочекаменная болезнь – у 2 (8,33%); аллергические реакции в анамнезе – почти у половины пациентов (11 человек, 45,83%).

Нами было проведено сравнение уровня STAT-белков между пациентами с ожирением (24 человека) и здоровыми лицами (15 человек), условно принимаемыми за физиологическую норму, сопоставимыми по полу и возрасту с больными исследуемой группы. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови у пациентов определяли концентрацию белков STAT1, 3, 6. Как показали результаты исследований у пациентов с метаболическим синдромом была установлена значительная вариабельность показателей концентрации протеинов STAT1,3,6. Концентрация белка STAT1 в сыворотке крови у пациентов с ожирением и у группы здоровых лиц представлена на рис. 1.

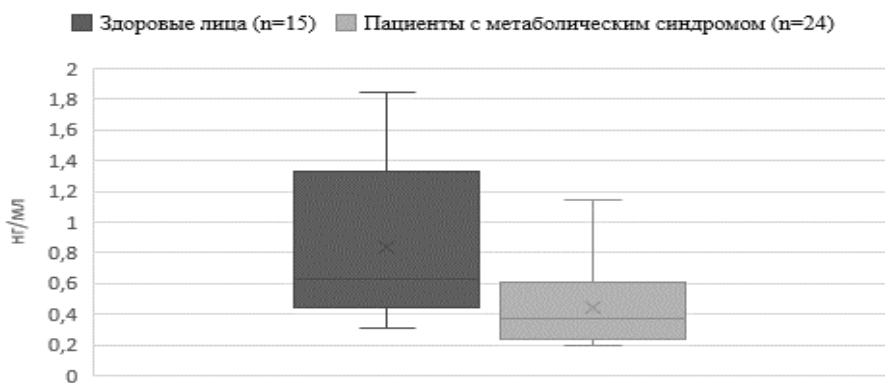


Рис. 1. Концентрация белка STAT1 в сыворотке крови

Примечание. При распределениях, отличающихся от нормального, на рисунках 1, 2, 3 приведены Ме (медиана); 25-75 процентиля (верхний и нижний квартили Q1, Q3); минимальное и максимальное значения выборки; выброс/точка единичных данных

Как видно из рис. 1, уровень белка STAT1 у пациентов с ожирением составил $0,37 [0,25; 0,48]$ нг/мл, что ниже, чем у здоровых лиц, – $0,63 [0,5; 1,09]$ нг/мл, $p=0,002$.

Как известно, накопление жира в печени (стеатогепатоз) является признаком ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Этот процесс частично регулируется активацией

JAK/STAT-системы [4]. Фосфорилирование позволяет димерам STAT изменять конформацию, накапливаться в ядре и регулировать транскрипцию генов. Активация STAT3 увеличивает экспрессию гена, кодирующего проопиомеланокортин (ПОМС) и ингибирует экспрессию генов, кодирующих агутиродственный протеин (AgRP) и нейропептид

Y (NPY). Пептиды POMC и AgRP/NPY имеют противоположные функции и являются медиаторами аноректических реакций на лептин. Кроме того, фосфорилированный STAT3 индуцирует экспрессию супрессора цитокиновой сигнализации SOCS3, который действует как ингибитор обратной связи сигнального пути лептина. Согласно данным литературы [3,4] целенаправленное удаление STAT3 из нервной ткани мышей, включая гипоталамус, приводит к ожирению. При этом разрушение STAT3 в β -клетках поджелудочной железы

ведет к гипергликемии, повышению аппетита и увеличению веса [3,10].

В результате наших исследований установлено (рис. 2), что уровень белка STAT 3 в сыворотке крови у людей с ожирением составляет 0,19 [0,15; 0,45] нг/мл, это ниже, чем у здоровых лиц, – 0,64 [0,32; 1,48] нг/мл, $p=0,05$.

Проведённые исследования показали, что концентрация белка STAT 6 в сыворотке крови у пациентов с ожирением составила 0,16 [0,14; 0,2] нг/мл, что ниже, чем у здоровых лиц, (0,61 [0,48; 1,23] нг/мл, $p=0,003$, рис. 3).

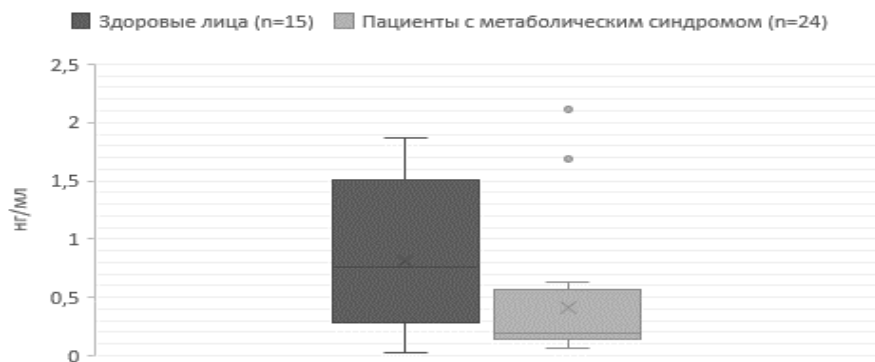


Рис. 2. Концентрация белка STAT3 в сыворотке крови

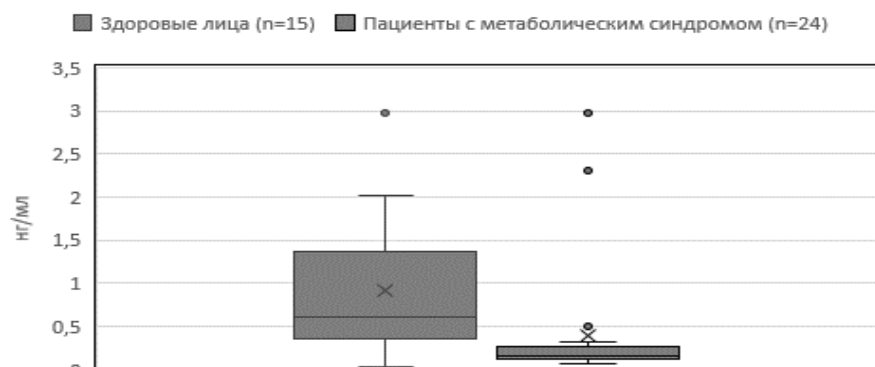


Рис. 3. Концентрация белка STAT6 в сыворотке крови

Работами ряда авторов [8,9] установлено, что у мышей с отсутствием белка STAT 6 выявляется нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и стеатоз печени. Снижение уровня STAT 6 согласно работам некоторых учёных [1,5,8] может являться маркёром повышенного риска развития онкопатологии.

Кроме того, следует отметить, что у 3 (12,5%) лиц в сыворотке крови было повышено значение белка STAT 6, что сочеталось с наличием у обследованных пациентов аллергических заболеваний и согласуется с данными литературы [6,9]. У 4 (16,7%) пациентов в сыворотке крови регистрировалось повышение концентрации STAT1 по сравнению с

контролем, что, согласно данным литературы [4,7], сочетается со склонностью к кандидозам, сахарному диабету 1-го типа, цитопении, аутоиммунным заболеваниям и риску поражения печени.

Выводы

У пациентов с ожирением выявлено снижение уровня STAT-белков (STAT1, STAT3, STAT6) в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами. Дальнейшие исследования передачи сигналов в системе JAK / STAT в жировой ткани могут быть перспективными для диагностики и новых терапевтических подходов к лечению ожирения, сахарного диабета, стеатоза печени и других заболеваний.

Сведения об авторах статьи:

Кулакова Анастасия Сергеевна – врач-гастроэнтеролог ГАУЗ «Брянская областная больница №1». Адрес: 241033, г. Брянск, проспект Станке Димитрова, 86. E-mail: Kulakovaas@mail.ru.

Снимщикова Ирина Анатольевна – д.м.н., профессор, завкафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева. Адрес: 302028, г. Орёл, ул. Октябрьская, 25. E-mail: snimshikova@mail.ru.

Плотникова Мария Олеговна – старший преподаватель кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева. Адрес: 302028, г. Орёл, ул. Октябрьская, 25. E-mail: revyakina_masha@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen, Jiaoe. E2F1/SP3/STAT6 axis is required for IL-4-induced epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells/Jiaoe Chen [et al.]/J Oncol. – 2018. – N. 53(2). – P. 567-578.
2. Börgeson, Emma. AICAR ameliorates high-fat diet-associated pathophysiology in mouse and ex vivo models, independent of adiponectin/ Emma Börgeson [et al.]/ Diabetologia. – 2017. – N. 60. – P. 729-739.
3. Dodington, David W. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism/David W. Dodington [et al.]/Trends in Endocrinology & Metabolism. – January 2018. – Vol. 29, N. 1. – P. 55-56.
4. Gurzov, E.N. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes/ E.N. Gurzov [et al.]/FEBS J. – 2016. – N. Aug. 283(16). – P. 3002-15.
5. Jiang, Xuechao. STAT6 deficiency ameliorates Graves' disease severity by suppressing thyroid epithelial cell hyperplasia/ Xuechao Jiang [et al.]/Cell Death Dis. – 2016. – N. 7(12). – P. 2506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260978/>
6. Krishnamurthy, Purna. STAT6 and PARP Family Members in the Development of T Cell-dependent Allergic Inflammation/ Purna Krishnamurthy and Mark H. Kaplan/ Immune Netw. – 2016. – N. 16(4). – P. 201-210. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002446/>
7. Richardson, S.J. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes/ S.J. Richardson [et al.]/ Diabetologia. – 2016. – N. 59. – P. 2448-2458.
8. Ricardo-Gonzalez, R.R. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity/ R.R. Ricardo-Gonzalez [et al.]/Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2010. – N. 107. – P. 22617-22622.
9. Sajic, Tatjana. STAT6 promotes bi-directional modulation of PKM2 in liver and adipose inflammatory cells in Rosiglitazone-treated mice/ Tatjana Sajic [et al.]/Scientific Reports. – 2013. – N.3. – P. 2350. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734444/>
10. Shuanshuan, Xie. Systematic analysis of gene expression alterations and clinical outcomes of STAT3 in cancer/ Xie Shuanshuan, [et al.]/ Oncotarget. – 2017. – N.8(16).
11. Zhang, K. JAK2/STAT3 pathway is involved in the early stage of adipogenesis through regulating C/EBPbeta transcription/ K. Zhang, W. Guo, Y. Yang// J. Cell Biochem. – 2011. – N.112. – P.488-497.

REFERENCES

1. Chen, Jiaoe. E2F1/SP3/STAT6 axis is required for IL-4-induced epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells/Jiaoe Chen [et al.]/J Oncol. – 2018. – N. 53(2). – P. 567-578.
2. Börgeson, Emma. AICAR ameliorates high-fat diet-associated pathophysiology in mouse and ex vivo models, independent of adiponectin/ Emma Börgeson [et al.]/ Diabetologia. – 2017. – N. 60. – P. 729-739.
3. Dodington, David W. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism/David W. Dodington [et al.]/Trends in Endocrinology & Metabolism. – January 2018. – Vol. 29, N. 1. – P. 55-56.
4. Gurzov, E.N. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes/ E.N. Gurzov [et al.]/FEBS J. – 2016. – N. Aug. 283(16). – P. 3002-15.
5. Jiang, Xuechao. STAT6 deficiency ameliorates Graves' disease severity by suppressing thyroid epithelial cell hyperplasia/ Xuechao Jiang [et al.]/Cell Death Dis. – 2016. – N. 7(12). – P. 2506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260978/>
6. Krishnamurthy, Purna. STAT6 and PARP Family Members in the Development of T Cell-dependent Allergic Inflammation/ Purna Krishnamurthy and Mark H. Kaplan/ Immune Netw. – 2016. – N. 16(4). – P. 201-210. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002446/>
7. Richardson, S.J. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes/ S.J. Richardson [et al.]/ Diabetologia. – 2016. – N. 59. – P. 2448-2458.
8. Ricardo-Gonzalez, R.R. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity/ R.R. Ricardo-Gonzalez [et al.]/Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2010. – N. 107. – P. 22617-22622.
9. Sajic, Tatjana. STAT6 promotes bi-directional modulation of PKM2 in liver and adipose inflammatory cells in Rosiglitazone-treated mice/ Tatjana Sajic [et al.]/Scientific Reports. – 2013. – N.3. – P. 2350. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734444/>
10. Shuanshuan, Xie. Systematic analysis of gene expression alterations and clinical outcomes of STAT3 in cancer/ Xie Shuanshuan, [et al.]/ Oncotarget. – 2017. – N.8(16).
11. Zhang, K. JAK2/STAT3 pathway is involved in the early stage of adipogenesis through regulating C/EBPbeta transcription/ K. Zhang, W. Guo, Y. Yang// J. Cell Biochem. – 2011. – N.112. – P.488-497.

УДК 616-006.6

© Коллектив авторов, 2020

К.В. Меньшиков^{1,2}, О.Н. Липатов¹, А.В. Пушкарев²,
И.А. Меньшикова¹, Д.О. Липатов¹, К.Т. Ахметгареева¹

РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ ПО МАТЕРИАЛАМ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

¹ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

Злокачественные опухоли вульвы являются довольно редко встречающимся. В РФ в 2018 году выявлено всего 2068 пациенток со злокачественными новообразованиями вульвы, пик заболеваемости приходится на 75-79 лет. Удельный вес составил 0,61%. В подавляющем большинстве случаев больше 90% всех злокачественных новообразований вульвы это плоскоклеточный инвазивный рак, 10% и меньше злокачественных новообразований женских наружных половых органов составляют такие локализации, как меланома, различные виды сарком, рак из клеток Меркеля, рак бартолиновой железы.