

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Боряк Христина Радиславівна

УДК 579:611.018.1-056.5

ДИСЕРТАЦІЯ

**ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ БАЛАНСУ ЯДЕРНИХ ФАКТОРІВ
ТРАНСКРИПЦІЇ STAT1 ТА STAT6 В M1/M2 ПОЛЯРИЗАЦІЇ
МАКРОФАГІВ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ПІДВИЩЕНОЇ МАСИ ТІЛА**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Х.Р. Боряк

Науковий керівник: Весніна Людмила Едуардівна, доктор медичних наук,
професор

Полтава – 2021

АНОТАЦІЯ

Боряк Х.Р. Фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - Медицина. - Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2021.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні механізмів фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла у осіб молодого віку.

Актуальність обраної теми дослідження зумовлена світовою пандемією підвищення маси тіла та ожиріння, яка визначається порушенням енергетичного балансу, обміну речовин, надмірним відкладенням жиру в тканинах, що призводить до хронічних захворювань і смертності. Накопичення метаболічно активної жирової тканини призводить до хронічного запалення низької інтенсивності та інфільтрації жирової тканини макрофагами. Збільшення кількості макрофагів при підвищенні маси тіла супроводжується змінами їх функціональних властивостей та домінуванням макрофагів субпопуляції M1. В процесі поляризації макрофагів ключову роль відіграють представники родини факторів транскрипції STATs (перетворювачі сигналів та активатори транскрипції). Поляризація макрофагів за M1 фенотипом пов'язана зі STAT1, тоді як STAT6 пов'язана з макрофагами M2. Однак їх роль в процесі поляризації макрофагів у осіб з підвищеною масою тіла достеменно не відома.

У дослідженні взяли участь 84 особи чоловічої та жіночої статі віком 18-25 років. Відповідно до дизайну дослідження було проведено визначення антропометричних показників: маси тіла, зросту, окружності талії (ОТ) та стегон (ОС), співвідношення (ОТ/ОС), розрахований індекс маси тіла (ІМТ), відсоток жирової маси тіла (%ЖМТ). Визначені функціональні показники

серцево-судинної системи: частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), вегетативний індекс Кердо в стані спокою і після проби з дозованим фізичним навантаженням.

Проведено визначення якості життя (опитувальник SF-36), харчової поведінки (опитувальник DEBQ), визначення енергетичної цінності харчового раціону (на основі методу 24-годинного (добового) відтворення харчування) та її відповідності потребам в енергії.

В досліджах *in vitro* проведено стимуляцію моноцитів периферичної крові ліпополісахаридом *E. coli* (LPS) і γ -інтерфероном (γ IFN) для індукції поляризації за фенотипом M1 та інтерлейкіном-4 (IL-4) для індукції поляризації за фенотипом M2. Рівень експресії генів *stat1* та *stat6* в моноцитах/макрофагах визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу», концентрацію інтерлейкіна-6 (IL-6), трансформуючого фактору росту β 1 (TGF β 1) та високочутливого C-реактивного білка (вчСРБ) у супернатанті клітин та сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу.

Відповідно до отриманих даних на першому етапі дослідження у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла показники маси тіла на 26,85%, ІМТ на 25,13%, ОТ на 17,52%, ОС на 11,65%, співвідношення ОТ/ОС на 5,0%, %ЖМТ на 93,73% були достовірно вищими у порівнянні з відповідними показниками осіб з нормальною масою. У жінок з підвищеною масою тіла також спостерігалось достовірне підвищення показників маси тіла на 23,53%, ІМТ на 25,66%, ОТ на 16,67%, ОС на 11,60%, %ЖМТ на 37,26% у порівнянні з даними контрольної групи.

У осіб обох статей з підвищеною масою тіла відмічалось достовірне підвищення показників серцево-судинної системи в стані спокою та після дозованого фізичного навантаження, зокрема, після навантаження у чоловіків з підвищеною масою тіла ЧСС на 23,23%, САТ на 15,18%, ДАТ на 13,33% були достовірно більшими у порівнянні з відповідними показниками осіб з нормальною масою тіла. У жінок з підвищеною масою тіла після проби ЧСС на

19,01%, САТ на 10,23% були достовірно більшими у порівнянні з відповідними показниками жінок контрольної групи.

Після проби з дозованим фізичним навантаженням у чоловіків і жінок з підвищеною масою тіла індекс Кердо становив $\geq +31$, що свідчить про виражену симпатикотонію. Індекс Кердо у чоловіків з підвищеною масою тіла був більшим на 29,65%, у жінок на 19,01% порівняно з відповідними особами з нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Виявлений негативний вплив підвищення маси тіла на якість життя за даними опитувальника SF-36. У осіб чоловічої статі достовірно знижувались усі показники, які об'єднані у шкали фізичного компоненту здоров'я, а у жінок – психічного компоненту у порівнянні з даними показниками у осіб з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). За даними опитувальника DEBQ виявлені зміни харчової поведінки у 79,55% осіб з нормальною масою тіла і у 90% осіб з підвищеною масою. У осіб з нормальною масою тіла переважав обмежувальний тип харчової поведінки, у осіб з підвищеною - екстернальний і емоційний типи.

У осіб обох статей з підвищеною масою тіла відмічено достовірне підвищення енергетичної цінності харчового раціону у робочий і вихідний дні у порівнянні з контрольною групою. У чоловіків з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону перевищувала рекомендоване добове споживання енергії у робочий день на 49,90%, у вихідний на 75,15%, у жінок з підвищеною масою тіла відповідно у робочий день на 11,40%, у вихідний на 49,32%. Підвищення енергетичної цінності супроводжувалось зміною структури нутрієнтів за рахунок підвищеного споживання переважно жирів особами чоловічої статі з підвищеною масою тіла та жирів і вуглеводів особами жіночої статі у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

На другому етапі проведено дослідження експресії STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові досліджуваних осіб.

Стимуляція моноцитів периферичної крові *in vitro* LPS та γ IFN, та IL-4 призвела до достовірного підвищення рівня експресії генів stat1 та stat6 у осіб обох груп.

Найбільший приріст рівня експресії обох досліджуваних генів спостерігався за умов стимуляції моноцитів ІЛ-4. В динаміці інкубації формувались відмінності між групами. У осіб з нормальною масою на 7 добу інкубації рівень експресії stat1 був достовірно вищий за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN. У осіб з підвищеною масою тіла найбільш високий рівень експресії stat1 зберігався у клітинах, стимульованих ІЛ-4 ($(0,1291 \pm 0,031)2^{-\Delta Ct}$ проти $(0,2579 \pm 0,0523)2^{-\Delta Ct}$, $p = 0,0498$) на 7 добу інкубації. Експресія гена stat6 в динаміці інкубації була достовірно вище у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у осіб обох досліджуваних груп у порівнянні з клітинами, стимульованими LPS та γ IFN.

При порівнянні показників експресії між групами достовірно вищий на 99,77% рівень експресії stat1 визначений у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою на 7 добу інкубації. Достовірно вищий рівень експресії stat6 на 56,25% в нестимульованих клітинах, на 58,62% в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN і на 75% в макрофагах, стимульованих ІЛ-4 спостерігався у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою на 3 добу інкубації.

У осіб з нормальною масою тіла співвідношення експресії stat1/stat6 змінювалось в динаміці інкубації. Показник співвідношення stat1/stat6 був достовірно нижче на 23,91% у макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN у порівнянні з нестимульованими клітинами на 3 добу інкубації, достовірно нижче на 43,34% у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами та на 30,45% у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN на 7 день інкубації.

У осіб з підвищеною масою тіла співвідношення stat1/stat6 в динаміці інкубації достовірно не змінювалось. Також не було визначено достовірних відмінностей співвідношення між групами.

Продукція ІЛ-6 макрофагами переважала за умов стимуляції LPS та γ IFN у клітинах осіб обох груп, але була достовірно вищою у осіб з підвищеною

масою тіла. Результат підтверджений формуванням негативних кореляційних зв'язків між рівнем експресії stat6 та рівнем IL-6 у клітинах, стимульованих IL-4 7 діб у осіб з нормальною масою.

У осіб з нормальною масою тіла визначено достовірне зниження рівня продукції TGF β 1 за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN та негативні зв'язки між рівнем експресії stat6 та рівнем TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих IL-4. У осіб з підвищеною масою достовірних змін рівня TGF β 1 при інкубації не визначено, але виявлені позитивні зв'язки між експресією stat1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 7 діб та рівень TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих за відповідним фенотипом.

Визначений достовірно вищий на 79,62% рівень вчСРБ у сироватці крові осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з показниками групи з нормальною масою, позитивний зв'язок між рівнем IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN та вчСРБ в сироватці осіб з нормальною масою.

Таким чином, за результатами досліджень показано, що за умов надлишкового надходження нутрієнтів та формуванні підвищеної маси тіла відбувається достовірне підвищення рівня експресії генів stat1 і stat6 у клітинах, стимульованих за M2 фенотипом. Активація сигнальних мереж, які опосередковують формування про- та протизапальних фенотипів є можливим відображенням стану прекодиціювання моноцитів периферичної крові на фоні підвищеного надходження нутрієнтів. Подальше формування напряду поляризації залежить від розвитку низькоінтенсивного запалення в жировій тканині, ознаки якого за даними рівня цитокінів та вчСРБ присутні у осіб з підвищеною масою тіла. За змінених умов енергетичного дисбалансу фенотип M2 макрофагів реалізує процеси взаємодії сигнальних мереж, які є відповідальними за формування про- та протизапального фенотипу. Можливий рівень взаємодії знаходиться між PPAR γ та фактором транскрипції NF- κ B.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше визначена фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов

формування підвищеної маси тіла. Вперше визначений рівень експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації в залежності від маси тіла.

Вперше визначено, що стимуляція моноцитів периферичної крові LPS і γ IFN, та IL-4 призводить до достовірного підвищення рівня експресії генів stat1 та stat6 у осіб обох груп. Вперше визначено, що найбільший приріст рівня експресії обох досліджуваних генів відбувається за умов стимуляції моноцитів IL-4.

Вперше показано, що у осіб з нормальною масою на 7 добу інкубації достовірно вищий рівень експресії stat1 спостерігається за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN. У осіб з підвищеною масою тіла на 7 добу інкубації найбільш високий рівень експресії stat1 спостерігається у клітинах, стимульованих IL-4 ($(0,1291 \pm 0,031)2^{-\Delta Ct}$ проти $(0,2579 \pm 0,0523)2^{-\Delta Ct}$, $p = 0,0498$). Вперше виявлено, що у осіб обох досліджуваних груп експресія гена stat6 на 3 та 7 добу інкубації достовірно вище у макрофагах, стимульованих IL-4 у порівнянні з клітинами, стимульованими LPS та γ IFN.

Вперше з'ясовано, що у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою визначається достовірно вищий на 99,77% рівень експресії гена stat1 у макрофагах, стимульованих IL-4 на 7 добу інкубації. У осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою спостерігається достовірно вищий рівень експресії гена stat6 на 56,25% в нестимульованих клітинах, на 58,62% в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN і на 75% в макрофагах, стимульованих IL-4 на 3 добу інкубації.

Вперше виявлено зниження показника співвідношення експресії генів stat1/stat6 в динаміці інкубації у осіб з нормальною масою тіла. Показано, що на 3 добу інкубації співвідношення stat1/stat6 достовірно нижче на 23,91% у макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN у порівнянні з нестимульованими клітинами, на 7 добу інкубації достовірно нижче на 43,34% у макрофагах, стимульованих IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами та на 30,45% у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN.

Вперше показано, що продукція ІЛ-6 макрофагами переважає за умов стимуляції LPS та γ IFN у клітинах осіб обох груп, але є достовірно вищою у осіб з підвищеною масою тіла. У осіб з нормальною масою визначено формування негативних кореляційних зв'язків між рівнем експресії stat6 та рівнем ІЛ-6 у клітинах, стимульованих ІЛ-4 7 діб.

Вперше виявлено достовірне зниження рівня продукції TGF β 1 за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN та негативні зв'язки між рівнем експресії stat6 та рівнем TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих ІЛ-4 у осіб з нормальною масою тіла. У осіб з підвищеною масою виявлені позитивні зв'язки між експресією stat1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та ІЛ-4 7 діб та рівня TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих за відповідним фенотипом.

Доповнені дані стосовно достовірно вищого рівня вчСРБ у сироватці крові осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з показниками групи з нормальною масою та формування позитивного зв'язку між рівнем ІЛ-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN та вчСРБ в сироватці осіб з нормальною масою.

Отримані додаткові дані взаємозв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з підвищеною масою тіла, зокрема, домінування симпатичних впливів вегетативної нервової системи.

Поглиблено розуміння негативного впливу підвищення маси тіла на якість життя, що опосередковано достовірним зниженням усіх показників шкали фізичного компоненту здоров'я у осіб чоловічої статі, та психічного компоненту у осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла.

Доповнені дані стосовно змін харчової поведінки у 79,55% осіб з нормальною масою тіла і у 90% осіб з підвищеною масою з переважанням обмежувального типу харчової поведінки у осіб з нормальною масою тіла, екстернального і емоційного типу у осіб з підвищеною масою.

Отримані додаткові дані стосовно формування енергетичного дисбалансу з достовірним підвищенням енергетичної цінності харчового раціону у

порівнянні з рекомендованим добовим споживанням енергії у осіб з підвищеною масою тіла, який характеризується переважним споживанням жирів особами чоловічої статі та жирів і вуглеводів особами жіночої статі з підвищеною масою тіла.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані в роботі результати поглиблюють знання та розширюють розуміння фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла. Новітні дані стосовно залежності рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації від маси тіла доповнюють знання стосовно патогенезу розвитку низькоінтенсивного системного запалення при підвищенні маси тіла та ожирінні.

Визначення даних показників є можливим раннім діагностичним критерієм виявлення процесів прекодиціювання моноцитів з формуванням прозапального фенотипу. Подальше дослідження експресії і балансу факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів надасть можливість для розробки профілактичних заходів, спрямованих на профілактику захворювань, пов'язаних з підвищенням маси тіла і ожирінням.

Ключові слова: індекс маси тіла, підвищена маса тіла, поляризація макрофагів, ядерні фактори транскрипції STAT1 та STAT6, якість життя, харчова поведінка, енергетична цінність харчового раціону.

Summary

Boriak Kh.R. Physiological role of the balance of STAT1 and STAT6 nuclear transcription factors in M1/M2 macrophage polarization under conditions of overweight. – Qualification research work on the manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 - Medicine. Poltava State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Poltava, 2021.

The dissertation presents a theoretical integration and solution of the scientific problem, which is to elucidate the mechanisms of the physiological role of the balance of STAT1 and STAT6 nuclear transcription factors in M1/M2 macrophage polarization under conditions of overweight in young people.

The relevance of the chosen topic of the research is associated with the global epidemic of overweight and obesity, which is determined by the energy imbalance, metabolic disorders, excessive fat deposition in tissues, which leads to chronic diseases, and mortality. Accumulation of metabolically active adipose tissue in overweight and obesity leads to chronic systemic inflammation of low intensity and infiltration of adipose tissue by macrophages. The increase in the number of macrophages in overweight is accompanied by changes in their functional properties and the dominance of macrophages of the M1 subpopulation. Representatives of STATs transcription factors (signal converters and transcription activators) play a key role in the process of macrophage polarization. Polarization of macrophages by M1 phenotype is associated with STAT1, whereas STAT6 is associated with M2 macrophages. However, their role in the process of polarization of macrophages in overweight individuals is not definitely known.

The study enrolled 84 males and females aged from 18 to 25 years. According to the study design, anthropometric indicators were determined: body weight, height, waist circumference (WC) and hip circumference (HC), their ratio (WC/HC), calculated body mass index (BMI), body fat percentage (BFP). Functional indicators of the cardiovascular system were determined: heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), the Kerdo vegetative index at rest and after a test with dosed exercise.

The study determined the quality of life (SF-36 questionnaire), eating behavior (DEBQ questionnaire), the energy value of food intake (based on the method of 24-hour (daily) reproduction of food consumption), and its compliance with energy needs.

In vitro experiments stimulated peripheral blood monocytes with lipopolysaccharide of *E. coli* (LPS) and γ -interferon (γ IFN) to induce polarization by

the M1 phenotype and interleukin-4 (IL-4) to induce polarization by the M2 phenotype. The level of expression of stat1 and stat6 genes in monocytes/macrophages was determined by real-time polymerase chain reaction, the concentration of interleukin-6 (IL-6), transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in supernatant cells and blood serum by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

According to the data obtained at the first stage of the study in overweight males there was a significant increase in body weight by 26.85%, BMI by 25.13%, WC by 17.52%, HC by 11.65%, the ratio of WC/HC by 5.0%, BFP by 93.73% as compared to the corresponding indicators of people with normal body weight. Likewise, in overweight women, there was a significant increase in body weight by 23.53%, BMI by 25.66%, WC by 16.67%, HC by 11.60%, BFP by 37.26% as compared to data from the control group.

In overweight subjects of both sexes, there was a significant increase in the parameters of the cardiovascular system at rest and after dosed exercise, in particular, after exercise in overweight men there was a significant increase in heart rate by 23.23%, SBP by 15.18%, DBP by 13.33% as compared to the corresponding indicators of people with normal body weight. In overweight women there was a significant increase in heart rate by 19.01% and SBP by 10.23% as compared to the corresponding indicators of women in the control group.

After the test with dosed exercise in overweight men and women, the Kerdo index was $\geq + 31$, indicating severe sympathicotonia. The Kerdo index in overweight men was 29.65% higher, and in women 19.01% higher compared to those with normal body weight ($p < 0.05$).

The negative impact of being overweight on the quality of life was revealed according to the SF-36 questionnaire. In males, all indicators combined in the scales of the physical component of health were significantly reduced, whereas in women, the mental component was reduced as compared to those with normal body weight ($p < 0.05$).

According to the DEBQ questionnaire, changes in eating behavior were found in 79.55% of people with normal body weight and in 90% of overweight subjects. In people with normal body weight, the restrictive type of eating behavior prevailed, whereas in overweight subjects – the external and emotional types dominated.

In overweight subjects of both sexes, there was a significant increase in the energy value of food intake on weekdays and weekends as compared to the control group. In overweight men, the energy value of food intake exceeded the recommended daily energy intake on a working day by 49.90%, on weekends by 75.15%, in overweight women – on a working day by 11.40%, and on weekends by 49.32%, respectively. The increase in energy value was accompanied by a change in the structure of nutrients due to increased consumption of mainly fats by overweight males and fats and carbohydrates by females as compared to the control group ($p < 0.05$).

At the second stage, the expression of STAT1 and STAT6 in monocytes/macrophages in the peripheral blood of subjects was studied.

Stimulation of peripheral blood monocytes by LPS, γ IFN, and IL-4 led to a significant increase in the expression level of stat1 and stat6 genes in both groups.

The largest increase in the expression level of both studied genes was observed under conditions of stimulation of monocytes by IL-4. Differences between groups were formed in the dynamics of incubation. In subjects with normal body weight on the 7th day of incubation, the level of stat1 expression was significantly higher under conditions of stimulation of cells by LPS and γ IFN. In overweight individuals, the highest level of stat1 expression was maintained in cells stimulated by IL-4 - $(0.1291 \pm 0.031)2^{-\Delta Ct}$ against $(0.2579 \pm 0.0523)2^{-\Delta Ct}$, $p = 0.0498$) on the 7th day of incubation. The expression of the stat6 gene in the dynamics of incubation was significantly higher in macrophages stimulated by IL-4 in individuals of both study groups as compared to cells stimulated by LPS and γ IFN.

When comparing the expression rates between groups, the stat1 expression level was significantly higher by 99.77% in IL-4-stimulated macrophages in overweight subjects as compared to people with normal body weight on the 7th day

of incubation. Significantly higher levels of stat6 expression by 56.25% in unstimulated cells, by 58.62% in macrophages stimulated by LPS and γ IFN, and by 75% in macrophages stimulated by IL-4 were observed in overweight subjects body as compared to people with normal body weight on the 3rd day of incubation.

In individuals with normal body weight, the expression ratio of stat1/stat6 in the dynamics of incubation varied. The stat1/stat6 ratio was significantly lower by 23.91% in macrophages stimulated by LPS and γ IFN as compared to unstimulated cells on the 3rd day of incubation, significantly lower by 43.34% in macrophages stimulated by IL-4 as compared to unstimulated cells and by 30.45% as compared to macrophages stimulated by LPS and γ IFN on the 7th day of incubation.

In overweight subjects, the stat1/stat6 ratio in the incubation dynamics did not change significantly. There were also no reliable differences in the ratio between the groups.

IL-6 production by macrophages was predominant under LPS and γ IFN stimulation in cells of both groups, but it was significantly higher in overweight individuals. The result was confirmed by the formation of negative correlations between the level of stat6 expression and the level of IL-6 in cells stimulated by IL-4 for 7 days in individuals with normal weight.

In subjects with normal body weight, there was a significant decrease in TGF β 1 production under LPS and γ IFN cell stimulation and negative relationships between stat6 expression and TGF β 1 levels in the supernatant of IL-4-stimulated cells. No significant changes in TGF β 1 levels were found during incubation in overweight subjects, but positive relationships were found between stat1 expression in cells stimulated by LPS, γ IFN, and IL-4 for 7 days, and TGF β 1 levels in the cell supernatant stimulated by the corresponding phenotype.

The study found a significantly higher (by 79.62%) level of hs-CRP in the serum of overweight subjects as compared to people with normal weight, a positive relationship between the level of IL-6 in the supernatant of cells stimulated by LPS and γ IFN, and hs-CRP in the serum of people with normal body weight.

Thus, the research demonstrated that under conditions of excess nutrient intake and the development of overweight, there is a significant increase in the expression of stat1 and stat6 genes in cells stimulated by the M2 phenotype. Activation of signaling networks that mediate the formation of pro- and anti-inflammatory phenotypes is a possible reflection of the state of preconditioning of peripheral blood monocytes against the background of increased nutrient intake. Further formation of the direction of polarization depends on the development of low-intensity inflammation in adipose tissue, the signs of which, according to the level of cytokines and hs-CRP, are present in overweight people. Under changed conditions of energy imbalance, the M2 macrophage phenotype implements the processes of interaction of signal networks, which are responsible for the formation of pro- and anti-inflammatory phenotypes. A possible level of interaction is found between PPAR γ and NF- κ B transcription factor.

The scientific novelty of the obtained results.

For the first time, the physiological role of balance of nuclear transcription factors STAT1 and STAT6 in M1/M2 macrophage polarization under conditions of overweight was determined. For the first time, the expression level of nuclear transcription factors STAT1 and STAT6 in the peripheral blood monocytes/macrophages on different stages of activation dependent on body weight was determined.

For the first time, it was found that stimulation of peripheral blood monocytes by LPS, γ IFN, and IL-4 led to a significant increase in the level of expression of stat1 and stat6 genes in both groups. For the first time, it was determined that the largest increase in the level of expression of both studied genes is observed under conditions of IL-4-stimulation of monocytes.

Determined for the first time that in subjects with normal body weight on the 7th day of incubation, the level of stat1 expression was significantly higher under conditions of stimulation of cells by LPS and γ IFN. In overweight individuals on the 7th day of incubation the highest level of stat1 expression was maintained in cells stimulated by IL-4 – $((0.1291 \pm 0.031)2^{-\Delta Ct}$ against $(0.2579 \pm 0.0523)2^{-\Delta Ct}$, $p =$

0.0498). It was found for the first time that in subjects of both study groups the stat6 gene expression on a 3 and 7 day of incubation was significantly higher in macrophages stimulated by IL-4 as compared to cells stimulated by LPS and γ IFN.

For the first time a significantly higher (by 99.77%) level of stat1 expression was found in IL-4-stimulated macrophages in overweight individuals as compared to individuals with normal body weight on the 7th day of incubation. The study found significantly higher levels of stat6 expression in unstimulated cells (by 56.25%), in macrophages stimulated by LPS and γ IFN (by 58.62%), and in macrophages stimulated by IL-4 (by 75%) in overweight subjects as compared to individuals with normal body weight on the 3rd day of incubation.

For the first time, the changes in the expression ratio of stat1/stat6 in the dynamics of incubation in individuals with normal body weight were detected. The stat1/stat6 ratio was significantly lower (by 23.91%) in macrophages stimulated by LPS and γ IFN as compared to unstimulated cells on the 3rd day of incubation, significantly lower (by 43.34%) in macrophages stimulated by IL-4 as compared to unstimulated cells and by 30.45% as compared to macrophages stimulated by LPS and γ IFN on the 7th day of incubation.

For the first time, it was determined that IL-6 production by macrophages was predominant under the conditions of LPS and γ IFN stimulation in cells of subjects of both groups, but it was significantly higher in overweight individuals. The formation of negative correlations between the level of stat6 expression and the level of IL-6 in cells stimulated by IL-4 for 7 days in people with normal body weight was found.

For the first time, the study found a significant decrease in the TGF β 1 production under stimulation of cells by LPS and γ IFN, and negative relationships between stat6 expression and TGF β 1 levels in the supernatant of IL-4-stimulated cells in individuals with normal body weight. Positive relationships were found between the stat1 expression in cells stimulated by LPS, γ IFN- and IL-4 for 7 days and TGF β 1 levels in the cell supernatant stimulated by the corresponding phenotype.

Updated data on a significantly higher level of hs-CRP in the serum of overweight subjects as compared to people with normal body weight and a positive

relationship between the level of IL-6 in the supernatant of cells stimulated by LPS and γ IFN, and hs-CRP in the serum of people with normal body weight.

Additional data were obtained on the relationship between the response of the cardiovascular system and autonomic regulation to exercise in overweight people was determined, in particular a predominance of sympathetic effects of the autonomic nervous system.

Additional understanding of the negative effects of weight gain on quality of life, which is mediated by significant decrease of all indicators on physical component scale in overweight men and mental component in overweight women.

Additional data gained about changes in eating behavior in 79.55% of people with normal body weight and in 90% of overweight people with a predominance of restrictive type of eating behavior in people with normal body weight, the external and emotional types in overweight people.

Additional data gained about formation of energy imbalance in overweight subjects, a significant increase in the energy value of the food intake as compared to the recommended daily energy consumption. Overweight men present with a predominant fat intake, whereas overweight women demonstrate a predominant fat and carbohydrate intake.

The practical significance of the research findings.

The obtained results deepen knowledge and expand understanding of the physiological role of STAT1 and STAT6 nuclear transcription factors balance in M1/M2 macrophage polarization under condition of increased body weight. Recent data regarding dependence of the expression level of STAT1 and STAT6 nuclear transcription factors in peripheral blood monocytes/macrophages, which are at different stages of activation from body weight complement knowledge concerning the pathogenesis of the development of low-intensity systemic inflammation during weight gain and obesity.

Determination of these indicators may be an early diagnostic criterion for identifying monocyte preconditioning processes with formation of proinflammatory phenotype. Further study of the expression and balance of STAT1 and STAT6

transcription factors in M1/M2 macrophage polarization is a target for the prevention of diseases associated with overweight and obesity.

Key words: body mass index, overweight, polarization of macrophages, nuclear transcription factors STAT1 and STAT6, quality of life, eating behavior, energy value of food intake.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей впливу підвищення маси тіла у молодому віці на якість життя. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(4(4)):390-4. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

2. Боряк ХР. Визначення зв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з різною масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):108-13. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

3. Vesnina LE, Boriak KhR, Sokolenko VM. Assessment of the dietary energy intake of young people with normal weight and overweight. Світ медицини та біології. 2020;3(73):27-32. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

4. Boriak KhR, Vesnina LE. Relationship of the eating behavior features with anthropometric indicators and energy value of the diet in young people with normal weight and overweight. Wiadomości Lekarskie.2020;LXXIII(12(1)):2586-90. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

5. Boriak KhR, Shlykova OA, Izmailova OV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Overweight in young people contributes to the expression of stat1 and stat6 genes in the peripheral blood monocytes, stimulated by IL-4. Проблеми екології та медицини. 2021;25(1-2):62-71. *(Здобувачем проведено експеримент, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Боряк ХР, Весніна ЛЕ, Колінько ЛМ. Вплив підвищення маси тіла у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»: тези доповідей; 2018; 16 листопада; Полтава. Полтава; 2018. с. 43. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

7. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Особливості впливу підвищення маси тіла на показники якості жити молодих осіб. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених: тези доповідей; 2019; 15-17 квітня; Тернопіль. Тернопіль, Укрмедкнига; 2019. с. 286-7. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

8. Боряк ХР. Визначення взаємозв'язку калорійності харчового раціону з антропометричними показниками і станом серцево-судинної системи у жінок молодого віку. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку»: тези доповідей; 2020; 8-10 квітня; Вінниця. Вінниця; 2020. с. 484. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

9. Боряк ХР. Особливості харчового раціону чоловіків молодого віку з різною масою тіла. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених: тези доповідей; 2020; 3-15 квітня; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 210. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

10. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок особливостей харчової поведінки та якості життя у молодих жінок із різною масою тіла. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»: тези доповідей; 2020; 22-23 жовтня;

Полтава. Полтава; 2020. с. 9-11. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

11. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження та стану вегетативної нервової системи у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медицина наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2020;27 листопада; Полтава. Полтава; 2020. с. 33. *(Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

12. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників та особливостей харчової поведінки з рівнем СРБ і TGF- β 1 у молодих осіб із різною масою тіла. Збірник матеріалів конференції- фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»: тези доповідей; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків; 2021. с.16-18. *(Здобувачем проведено експеримент, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

13. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей експресії генів stat1 і stat6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові в залежності від маси тіла. Збірник матеріалів III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»: тези доповідей; 2021 трав. 12; Харків. Харків; 2021. с.43. *(Здобувачем проведено експеримент, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ ЯДЕРНИХ ФАКТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЇ STAT1 ТА STAT6 В ПРОЦЕСІ ПОЛЯРИЗАЦІЇ МАКРОФАГІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	35
1.1. Сучасний погляд на процес поляризації та фенотипічну пластичність моноцитів/макрофагів.....	35
1.2. Ядерні фактори транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів.....	40
1.3. Фізіологічна роль ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов підвищеного надходження нутрієнтів	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	55
2.1. Загальна характеристика осіб досліджуваних груп та дизайн дослідження	55
2.2. Методи дослідження.....	57
РОЗДІЛ 3. АНТРОПОМЕТРИЧНИЙ СТАТУС, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ХАРЧОВА ПОВЕДІНКА ТА ВІДПОВІДНІСТЬ КАЛОРІЙНОСТІ ДОБОВОГО РАЦІОНУ ПОТРЕБАМ В ЕНЕРГІЇ У ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ТА ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА.....	70
3.1. Антропометрична характеристика осіб досліджуваних груп з нормальною та підвищеною масою тіла.....	70
3.2. Визначення функціональних показників серцево-судинної системи та вегетативної регуляції у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.....	74
3.3. Визначення показників якості життя у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.....	84
3.4. Визначення особливостей харчової поведінки у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.....	93
3.5. Визначення відповідності калорійності добового раціону енергетичним потребам у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.....	102

РОЗДІЛ 4. ЕКСПРЕСІЯ ЯДЕРНИХ ФАКТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЇ STAT1 ТА STAT6 В МОНОЦИТАХ/МАКРОФАГАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ТА ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА.....	113
4.1. Дослідження рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп в дослідах <i>in vitro</i> в залежності від маси тіла	113
4.2. Визначення поляризаційного профілю моноцитів/макрофагів за продукцією про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин та рівня цитокінів сироватки крові	124
4.3. Визначення кореляційних взаємозв'язків рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферійної крові осіб досліджуваних груп із рівнем про- та протизапальних цитокінів	129
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	135
ВИСНОВКИ	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	164
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	165
ДОДАТОК А.	193
ДОДАТОК Б.	195

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	- артеріальний тиск
ВНС	- вегетативна нервова система
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
вчСРБ	- високочутливий С-реактивний білок
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
%ЖМТ	- відсоток жирової маси тіла
ІМТ	- індекс маси тіла
ІФА	- імуноферментний аналіз
кДНК	- комплементарна дезоксирибонуклеїнова кислота
КФА	- коефіцієнт фізичної активності
мРНК	- матрична рибонуклеїнова кислота
МФС	- мононуклеарна фагоцитарна система
ОО	- основний обмін
ОС	- окружність стегон
ОТ	- окружність талії
ОТ/ОС	- співвідношення окружності талії до окружності стегон
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
РНК	- рибонуклеїнова кислота
САТ	- систолічний артеріальний тиск
ХП	- харчова поведінка
ЧСС	- частота серцевих скорочень
CCD	- спіральний домен (англ. coiled-coil domain)
CDC	- центр по контролю та профілактики захворювань (англ. Centers for Disease Control and Prevention)
DBD	- ДНК-зв'язуючий домен (англ. DNA-binding domain)
DEBQ	- опитувальник харчової поведінки (англ. Dutch Eating Behavior Questionnaire)

EGF	- епідермальний фактор росту (англ. epidermal growth factor)
I κ B	- білок-інгібітор κ B
IFN	- інтерферон (англ. interferon)
IL	- інтерлейкін (англ. interleukin)
IL-R	- рецептор інтерлейкіну (англ. interleukin receptor)
IRF	- регуляторні фактори інтерферону (англ. interferon regulatory factor)
JAK	- янус-кіназа (англ. Janus kinase)
LD - α	- спіральний лінкерний домен (англ. α -helical linker domain)
LPS	- ліпополісахарид (англ. lipopolysaccharides)
NF- κ B	- ядерний фактор κ B (англ. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NHANE	- національні опитування з питань здоров'я та харчування (англ. National Health and Nutrition Examination Survey)
S	
NK	- природні кілери (англ. natural killer)
NOS	- синтаза оксиду азоту, NO-синтаза (англ. NO-synthase, NOS)
NTD	- N-кінцевий домен (англ. N-terminal domain)
PDGF	- фактор росту тромбоцитів (англ. platelet-derived growth factor)
PPAR	- рецептор, що активується проліфератором пероксисом (англ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR)
SF-36	- опитувальник для оцінки якості життя -36 (англ. 36-Item Short Form Survey)
SH2D	- домен гомології Src 2 (англ. Src homology 2 domain)
SOCS	- супресор цитокінової сигналізації (англ. suppressor of cytokine signalling)
STAT	- перетворювач сигналів та активатор транскрипції (англ. Signal Transducer and Activator of Transcription)
STAT1	- перетворювач сигналів та активатор транскрипції 1
STAT6	- перетворювач сигналів та активатор транскрипції 6
TGF β 1	- трансформуючий фактор росту- β (англ. transforming growth factor β , TGF β 1)

- Th1 - Т-хелпер 1 типу
- Th2 - Т-хелпер 2 типу
- TLR4 - Toll-подібний рецептор 4 (англ. Toll-like receptor 4)
- TNF- α - фактор некрозу пухлин- α (англ. Tumor necrosis factor - α)
- WHO - Всесвітня організація охорони здоров'я (англ. World Health Organization)

ВСТУП

Актуальність теми.

Макрофаги є одними з ключових клітин-сенсорів, здатних виявляти в організмі патогенні мікроорганізми і забезпечувати негайну реакцію на проникнення чужорідного патогенного агента. Вони присутні в кожному органі і тканині та становлять до 10-15% від загальної кількості клітин [1, 2].

Поряд з дослідженням активації макрофагів увагу дослідників останнім часом привертає визначення процесу поляризації, як окремої ланки тканинного гомеостазу та патогенезу патологічних станів [3, 4].

Сучасний рівень досліджень фізіології та патології макрофагів визначив потребу відокремити процес поляризації макрофагів та визначити спільну основу для номенклатури активації макрофагів [5].

Відповідно до сучасних даних виділяють M1 та M2 субпопуляції макрофагів, альтернативну та класичну активацію, «регуляторні» макрофаги та інші субпопуляції [6]. Макрофаги M2 субпопуляції додатково поділяють на підгрупи, зокрема, M2a, M2b, M2c та M2d, в основі - різний профіль експресії генів [5,7,8].

Встановлено важливу роль поляризації макрофагів при метаболічних порушеннях, зокрема підвищеній масі тіла та ожирінні. Ці стани супроводжуються дисбалансом у співвідношенні M1/M2 макрофагів, із підвищенням «прозапальних» макрофагів M1 у порівнянні з M2 «протизапальними» макрофагами, рівень яких знижується, що призводить до хронічного запалення і поширення метаболічної дисфункції [9].

На теперішній час відомо, що ключовими факторами поляризації макрофагів є сімейство факторів транскрипції STAT (перетворювачі сигналів та активатори транскрипції). Показаний антагонізм між факторами STAT6 та STAT1, що було описано для Th1 і Th2-клітинні поляризації, опосередкованій відповідно IFN- γ та IL-4 [10, 11].

STAT1 асоціюється з M1 поляризацією макрофагів, що реалізується у Th1 імунній відповіді, тоді як STAT6 пов'язаний з активацією макрофагів

субпопуляції M2 під час Th2 клітинно-опосередкованої імунної реакції. Обидва механізми можуть містити вирішальний чинник M1 або M2 поляризації та слугувати потенціальною мішенню модуляторних впливів на процес поляризації, яку можливо використати для терапевтичних цілей [12, 13].

Представники сімейства факторів транскрипції STATs відіграють центральну роль у запальних реакціях, стимулюються цитокінами та інтерферонами, що регулюють експресію багатьох білків, беруть участь у запаленні [14].

Враховуючи наявність формування дисбалансу у співвідношенні M1/M2 макрофагів, із підвищенням «прозапальної» фракції M1 макрофагів за умов метаболічної дисфункції, зокрема, підвищеного рівня надходження нутрієнтів, цілком вірогідним є участь ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 у зміні напрямку процесу поляризації за таких умов. Саме тому є актуальним визначення, яким чином зміна балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 опосередковує процес поляризації моноцитів/макрофагів за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження нутрієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Полтавського державного медичного університету «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла», № ДР 0117U005252 та «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування, що скерована на ці процеси», № ДР 0120U101166.

Мета дослідження: визначення фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла.

Завдання дослідження:

1. Визначити показники антропометрії, стану серцево-судинної системи, вегетативної регуляції та якості життя у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.
2. Визначити особливості харчової поведінки та відповідності калорійності добового раціону енергетичним потребам у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.
3. Дослідити рівень експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп в дослідях *in vitro* в залежності від маси тіла.
4. Визначити поляризаційний профіль моноцитів/макрофагів за продукцією про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин в дослідях *in vitro*.
5. Дослідити рівень цитокінів та маркера запалення у сироватці крові осіб досліджуваних груп.
6. Визначити взаємозв'язки рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп із рівнем про- та протизапальних цитокінів.

Об'єкт дослідження: поляризація моноцитів/макрофагів.

Предмет дослідження: фізіологічна роль балансу факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла.

Методи дослідження: антропометричні (визначення маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС), співвідношення (ОТ/ОС), відсотку жирової маси тіла (%ЖМТ), функціональні (визначення показників систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), вегетативного індексу Кердо), методи опитування (використання карти спостережень, опитувальників якості життя SF-36, Голандського опитувальника харчової

поведінки DEBQ, 24-годинного (добового) відтворення харчування), статистичні.

Індукція процесу поляризації моноцитів периферичної крові проведена в дослідах *in vitro* з використанням ліпополісахариду (LPS) і γ -інтерферону (γ IFN) для поляризації за фенотипом M1, та інтерлейкіну-4 (IL-4) для поляризації за фенотипом M2. Використані молекулярно-генетичні методи (визначення рівня експресії генів *stat1* та *stat6* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу», твердофазний імуноферментний аналіз (визначення концентрації інтерлейкіна-6 (IL-6), трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) та високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) у супернатанті клітин та сироватці крові).

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше визначена фізіологічна роль балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла. Вперше визначений рівень експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації в залежності від маси тіла.

Вперше визначено, що стимуляція моноцитів периферичної крові LPS і γ IFN, та IL-4 призводить до достовірного підвищення рівня експресії генів *stat1* та *stat6* у осіб обох груп. Найбільший приріст рівня експресії обох досліджуваних генів відбувається за умов стимуляції моноцитів IL-4.

Вперше показано, що у осіб з нормальною масою на 7 добу інкубації достовірно вищий рівень експресії *stat1* спостерігається за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN. У осіб з підвищеною масою тіла на 7 добу інкубації найбільш високий рівень експресії *stat1* спостерігається у клітинах, стимульованих IL-4 ($(0,1291 \pm 0,031)2^{-\Delta Ct}$ проти $(0,2579 \pm 0,0523)2^{-\Delta Ct}$, $p = 0,0498$). Вперше виявлено, що у осіб обох досліджуваних груп експресія гена *stat6* на 3 та 7 добу інкубації достовірно вище у макрофагах, стимульованих IL-4 у порівнянні з клітинами, стимульованими LPS та γ IFN.

Вперше з'ясовано, що у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою визначається достовірно вищий на 99,77% рівень експресії гена *stat1* у макрофагах, стимульованих IL-4 на 7 добу інкубації. У осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою спостерігається достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* на 56,25% в нестимульованих клітинах, на 58,62% в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN і на 75% в макрофагах, стимульованих IL-4 на 3 добу інкубації.

Вперше виявлено зниження показника співвідношення експресії генів *stat1/stat6* в динаміці інкубації у осіб з нормальною масою тіла. Показано, що на 3 добу інкубації співвідношення *stat1/stat6* достовірно нижче на 23,91% у макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN у порівнянні з нестимульованими клітинами, на 7 добу інкубації достовірно нижче на 43,34% у макрофагах, стимульованих IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами та на 30,45% у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN.

Вперше показано, що продукція IL-6 макрофагами переважає за умов стимуляції LPS та γ IFN у клітинах осіб обох груп, але є достовірно вищою у осіб з підвищеною масою тіла. У осіб з нормальною масою визначено формування негативних кореляційних зв'язків між рівнем експресії *stat6* та рівнем IL-6 у клітинах, стимульованих IL-4 7 діб.

Вперше виявлено достовірне зниження рівня продукції TGF β 1 за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN та негативні зв'язки між рівнем експресії *stat6* та рівнем TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих IL-4 у осіб з нормальною масою тіла. У осіб з підвищеною масою виявлені позитивні зв'язки між експресією *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 7 діб та рівня TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих за відповідним фенотипом.

Доповнені дані стосовно достовірно вищого рівня вчСРБ у сироватці крові осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з показниками групи з нормальною масою та формування позитивного зв'язку між рівнем IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN та вчСРБ в сироватці осіб з нормальною масою.

Отримані додаткові дані взаємозв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з підвищеною масою тіла, зокрема, домінування симпатичних впливів вегетативної нервової системи.

Поглиблено розуміння негативного впливу підвищення маси тіла на якість життя, що опосередковано достовірним зниженням усіх показників шкали фізичного компоненту здоров'я у осіб чоловічої статі, та психічного компоненту у осіб жіночої з підвищеною масою тіла.

Доповнені дані стосовно змін харчової поведінки у 79,55% осіб з нормальною масою тіла і у 90% осіб з підвищеною масою з переважанням обмежувального типу харчової поведінки у осіб з нормальною масою тіла, екстернального і емоційного типу у осіб з підвищеною масою.

Отримані додаткові дані стосовно формування енергетичного дисбалансу з достовірним підвищенням енергетичної цінності харчового раціону у порівнянні з рекомендованим добовим споживанням енергії у осіб з підвищеною масою тіла, який характеризується переважним споживанням жирів особами чоловічої статі та жирів і вуглеводів особами жіночої статі з підвищеною масою тіла.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані в роботі результати поглиблюють знання та розширюють розуміння фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла. Новітні дані стосовно залежності рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації від маси тіла доповнюють знання стосовно патогенезу розвитку низькоінтенсивного системного запалення при підвищенні маси тіла та ожирінні.

Визначення даних показників є можливим раннім діагностичним критерієм виявлення процесів прекодиціювання моноцитів з формуванням прозапального фенотипу. Подальше дослідження експресії і балансу факторів

транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів надасть можливість для розробки профілактичних заходів, спрямованих на профілактику захворювань, пов'язаних з підвищенням маси тіла і ожирінням.

Результати роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрах фізіології та патофізіології Полтавського державного медичного університету, кафедрі нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі фізіології Дніпропетровського державного медичного університету, кафедрі фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, кафедрі фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є особистою завершеною працею автора. Автором самостійно вибраний напрям досліджень, проведений патентно-інформаційний пошук, обґрунтовані актуальність, наукова новизна та практична значимість. Разом із науковим керівником визначено мету, завдання роботи, розроблений дизайн дослідження, підготовані та оприлюднені друковані наукові праці, що відображають результати роботи.

Автором особисто проведено формування досліджуваних груп, визначення антропометричних показників, показників серцево-судинної системи, опитування та оцінка їх результатів, проведено виділення, культивування і стимуляція моноцитів/макрофагів периферичної крові. На базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики спільно із співробітниками виконані лабораторні методи дослідження.

Автором особисто проведена статистична обробка матеріалу, разом із науковим керівником проаналізовані результати дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Усі розділи дисертаційної роботи автором підготовлені і оформлені самостійно.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на наукових форумах: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука – 2018» (Полтава, 2018), Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019), XVII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку» (Вінниця, 2020), XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2020), Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (Полтава, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2020), конференції - фестивалі молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2021), III науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2021).

Публікації. Результати дисертаційного дослідження викладено у 13 наукових працях, із них 3 статті, надруковані у фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України, 1 стаття у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus та знаходиться на території Євросоюзу, 1 стаття у українському виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 8 тез у матеріалах наукових форумів.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 195 сторінках комп'ютерного набору, містить 40 таблиць та 8 рисунків. Складається з анотації українською та англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, двох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків,

практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 246 джерел – 47 кирилицею та 199 латиницею, 2 додатків.

РОЗДІЛ 1.
ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ ЯДЕРНИХ ФАКТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЇ STAT1
ТА STAT6 В ПРОЦЕСІ ПОЛЯРИЗАЦІЇ МАКРОФАГІВ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасний погляд на процес поляризації та фенотипічну пластичність моноцитів/макрофагів

Макрофаги - клітини системи вродженого імунітету, беруть участь у запуску і реалізації реакцій набутого імунітету, характеризуються фенотиповою різноманітністю та багатофункціональністю. Дані клітини розпізнають, нейтралізують, виводять патогенні мікроорганізми, токсини, клітинні залишки та апоптотичні клітини в здорових або запалених тканинах [15, 16] та вважаються найбільш гетерогенною популяцією імунних клітин [1, 2].

Клітини-попередники кісткового мозку, які в подальшому диференціюються в моноцити крові, формують моноклеарну фагоцитарну систему (МФС). У кістковому мозку моноцити походять від гемопоетичних стовбурових клітин, які за сприятливих умов диференціюються до лімфоїдно-мієлоїдного попередника, попередника моноцитів і дозрівають до моноцитів [1].

З током крові моноцити поширюються до сполучної тканини, потрапляють в органи: печінку, утворюючи клітини Купфера, легені - альвеолярні макрофаги, нервову систему - мікроглії, черевної, плевральної, суглобових порожнин, перетворюючись на резидентні тканинні макрофаги [1, 17]

Було визначено, що місцева проліферація зрілих макрофагів є механізмом підтримки пулу резидентних тканинних макрофагів. Перші тканинні резидентні макрофаги виявлені в еритромієлоїдних попередників жовточного мішка і ембріональної печінки. Вони активно беруть участь у фагоцитозі відмираючих клітин і реалізації захисних функцій при гострих і хронічних станах [18].

Порушення функцій макрофагів призводить до розвитку аутоімунних захворювань, хронічних запалень, сприяє розвитку і прогресуванню онкологічних захворювань. У зв'язку з цим макрофаги заслуговують на особливу увагу при розгляді патогенетичних особливостей захворювань із запальним компонентом і є привабливою терапевтичною мішенню корекції виникаючих порушень [19].

Макрофаги виконують гомеостатичні функції поза захистом, включаючи ремоделювання тканин в онтогенезі та відіграють велике значення в метаболічних процесах [18, 20, 21].

Макрофаги були ідентифіковані Іллею Мечниковим більше 100 років тому. За відкриття механізмів фагоцитозу спільно з німецьким лікарем, бактеріологом і біохіміком Паулем Ерліхом, він отримав Нобелівську премію у галузі фізіології та медицини в 1908 році. Іллею Мечниковим було визначено, що головним фактором імунної відповіді є активація фагоцитів [22].

На сьогодні окрім виконання класичних функцій макрофаги є визнаними ключовими регуляторами вродженого та адаптивного імунітету, важливими медіаторами системного метаболізму, кровотворення, васкулогенезу та апоптозу [23].

Клітини моноцитарно-макрофагального походження характеризуються значною різноманітністю та пластичністю. У тканинах мононуклеарні фагоцити реагують на різноманітні біологічні сигнали (мікробні продукти, пошкоджені клітини, активовані лімфоцити, метаболічну дисфункцію) з подальшим формуванням окремих функціональних фенотипів опосередковано поляризацією [24].

Поляризація макрофагів має вирішальне значення для відновлення тканин та підтримки гомеостазу [2]. Увагу дослідників останнім часом привертає визначення процесу поляризації, як окремої ланки тканинного гомеостазу та патогенезу патологічних станів [3, 4].

Поляризація є процесом, за допомогою якого макрофаги формують функціональні фенотипи і субпопуляції як реакцію на специфічні подразники та сигнали мікросередовища [25].

Різноманітність термінології та непослідовне використання маркерів для опису активації макрофагів потребує визначення спільної основи для номенклатури та стандартизації процесів поляризації макрофагів [26]. Пластичність і гетерогенність макрофагів викликають багато питань щодо номенклатури, ідентифікації підмножин/підтипів клітин, які зазнають змін у фенотиповому, функціональному метаболічному і регуляторному аспектах [27].

На основі концепції поляризації лімфоцитів Т-хелперів (Th) 1 і 2 типу [28], були диференційовані фенотипово поляризовані макрофаги відповідно представленим станам активації.

За сучасними даними макрофаги диференціюються на два функціональні фенотипи відповідно до сигналів мікросередовища, M1 - прозапальні або класично активовані, та M2 - протизапальні або альтернативно активовані [26, 29, 30].

M2 додатково поділяють за різним профілем експресії генів на фракції M2a, M2b, M2c та M2d [5, 7, 8]. Дані макрофаги відрізняються за біологічними функціями, поверхневими маркерами, секретованими цитокінами. Дослідження показали, що шляхи індукції та регульовані біологічні процеси активації є складними переплетеними мережевними системами, а не спрощеною схемою [5, 7].

Полярність M1/M2 макрофагів виникає внаслідок метаболізму аргініну двома антагоністичними шляхами: M1-подібні макрофаги є продуктами синтезу оксиду азоту (iNOS)-шляху, який виробляє цитрулін та NO з аргініну, тоді як M2-подібні макрофаги - це продукти аргіназного шляху, який виробляє орнітин та сечовину з аргініну [5, 31].

Першим визначенням у 1970 році фактором активації макрофагів став інтерферон-гама (γ IFN) [23]. Розчинний цитокін γ IFN переважно продукується природними клітинами-кілерами, активованими Т-хелперами

CD4⁺ та цитотоксичними Т-лімфоцитами CD8⁺. γ IFN індукує поляризацію макрофагів з перетворенням їх в клітини з посиленими антиген презентуючими властивостями, синтезом прозапальних цитокінів та медіаторів, посиленням фагоцитозом, опосередкованим комплементом. Цей процес активації макрофагів став відомий як класична активація або поляризація макрофагів за фенотипом M1. Пізніше було встановлено, що бактеріальний ліпополісахарид (LPS) і фактор некроза пухлин альфа (TNF- α) також сприяють генерації макрофагів M1 через Toll-подібний рецептор 4 (TLR4) та аутокринну продукцію β IFN [3, 32].

Після активації LPS і цитокінами, такими як γ IFN та TNF- α Th1 лімфоцитів, класично поляризовані макрофаги M1 можуть індукувати прозапальні цитокіни і хемокіни [5].

Субпопуляція M1 сприяє продукції прозапальних цитокінів - TNF- α , γ IFN, інтерлейкіна-1 α (IL-1 α), інтерлейкіна-1 β (IL-1 β), секрецію високих рівнів IL-6, 12, 23 та низького IL-10 [33, 34].

Також класично активовані макрофаги індукують синтез оксид азоту (NO) та активних форм кисню (ROS), беруть участь у запальних реакціях, кліренсі патогенів та протипухлинному імунітеті [3, 35].

В основі поляризації M2 макрофагів лежить вплив протизапальних цитокінів, продукованих Th2-лімфоцитами, що є імунологічним аналогом відповіді Th1 лімфоцитами. Секреція опосередкована клітинами CD4⁺Th2, які продукують IL-4 та IL-13 [35].

Дані цитокіни мають спільні ліганд-зв'язуючі рецепторні комплекси (IL4R α) і можуть перекривати сигнали Th1 лімфоцитів. На відміну від γ IFN, опосередковані IL-4 та IL-13 імунні відповіді, як правило, характеризуються еозинофілією, базофілією, мастоцитозом, посиленням переходом В-клітин та продукцією антитіл [23]. На відміну від класичної активації, опосередкованої γ IFN, IL-4 пригнічує продукцію IL-1 β у макрофагах [36].

Таким чином, альтернативна активація M2 макрофагів відбувається під впливом IL-4 та IL-13. Додаткові фактори включають глюкокортикоїди, IL-10,

комплекси імуноглобулінів та передбачають більшу гетерогенність і активацію макрофагів [23].

Запропоновано кілька типів поляризації M2 макрофагів, які додатково відображають альтернативну активацію: IL-4/13 – індукують поляризацію за фенотипом M2a, імунні комплекси – M2b, IL-10, трансформуючий фактор росту бета (TGFβ) і глюкокортикоїди індукують поляризацію M2c, IL-6 і аденозин індукують поляризацію M2d [5, 8, 23]

Після активації M2 макрофаги на відміну від M1 мають низьку експресію прозапальних цитокінів, зокрема IL-12 і натомість генерують високий рівень протизапальних цитокінів IL-10 та TGFβ, сприяють протизапальним реакціям і загоєнню ран [5, 7].

У M2-поляризованих макрофагів збільшується синтез аргінази, яка блокує активність iNOS за допомогою різноманітних механізмів, включаючи конкуренцію за α-аргінін субстрат, який необхідний для синтезу NO [37, 38]. В цілому макрофаги M2 беруть участь у блокаді запальних реакцій та сприяють відновленню тканин. Поляризація M2 може відбуватись за відсутності IL-4 або IL-13, що припускає, що цей стан може бути викликаний кількома різними факторами [39].

Дослідження показали, що опосередкована IL-4 поляризація M2 пов'язана з активацією факторів транскрипції, що беруть участь в окисному метаболізмі ліпідів [37, 40].

Класична активація M1 та альтернативна M2, що відображають поляризацію хелперів 1 і 2 типу Th1-Th2, є двома крайнощами динамічних змін стану активації макрофагів. Макрофаги M1 вивільняють цитокіни, які пригнічують проліферацію і пошкоджують суміжну тканину, макрофаги M2 виділяють цитокіни, що сприяють проліферації суміжних клітин та репарації [35].

Дослідження механізмів, що лежать в основі функціональної поляризації макрофагів за фенотипами M1 або M2 можуть надати нові уявлення про діагностичні та терапевтичні стратегії ведення пацієнтів при різноманітних

захворюваннях і патологічних станах, пов'язаних із взаємним перекосом поляризації між M1 та M2. Необхідні подальші дослідження для кращого визначення функцій та механізмів підмножин макрофагів при фізіологічних та патологічних станах [41].

M1/M2 поляризація макрофагів є контрольованим процесом, що передбачає створення сигнальних шляхів, транскрипційних та посттранскрипційних регуляторних мереж.

Дисбаланс M1/M2 поляризації часто пов'язаний з захворюваннями або запальними станами. Тому ідентифікація молекул, пов'язаних з динамічними змінами поляризації макрофагів та розуміння їх взаємодій має вирішальне значення для визначення молекулярної основи прогресування захворювань та розробки нових терапевтичних стратегій [13, 35].

1.2. Ядерні фактори транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів

Значне фенотипове різноманіття і пластичність макрофагів регулюються складною мережею сигнальних каскадів, метаболічних шляхів, факторів транскрипції та епігенетичних змін, які контролюють і регулюють активацію макрофагів, забезпечуючи відповідну зміну клітинного фенотипу та виконання необхідних функцій [42].

До основних факторів транскрипції, які регулюють експресію генів M1 макрофагів, відносяться транскрипційні фактори перетворювачі сигналу і активатори транскрипції 1 та 5 (STAT1, STAT5), регуляторні фактори інтерферону 3 та 5 (IRF3, IRF5), ядерний фактор κB (NF-κB) [33, 34, 43].

Експресію генів субпопуляції M2 макрофагів регулюють STAT6, IRF4, рецептор, що активується проліфератором пероксисом дельта (PPAR δ) та рецептор, що активується проліфератором пероксисом гама (PPAR γ) [15, 43].

У результаті досліджень встановлено, що STAT1 і NF-κB є ключовими факторами поляризації M1 макрофагів, а STAT6 є одним з основних транскрипційних факторів активації M2 макрофагів [5, 33, 34, 43].

Фактор транскрипції NF-κB регулює безліч аспектів вроджених та адаптивних імунних функцій і служить ключовим посередником запальних реакцій. NF-κB індукує експресію прозапальних генів, включаючи ті, що кодують цитокіни та хемокіни, бере участь у регуляції запалення. NF-κB відіграє вирішальну роль у регуляції виживання, активації та диференціації імунних клітин та запальних T-клітин. Дизрегульована активація NF-κB сприяє патогенним процесам при запальних захворюваннях [44].

Прекондиціювання системи сигнальної трансдукції NF-κB пов'язане з розвитком системного запалення у хворих на цукровий діабет 2 типу, ішемічну хворобу серця, метаболічний синдром [45].

Сімейство NF-κB складається з 5 членів: NF-κB1 (p105/p50), NF-κB2 (p100/p52), RelA (p65), RelB та c-Rel, гомо- та гетеродимеризація яких пов'язана з диференціальною регуляцією генів-мішеней [46].

NF-κB стимулює експресію багатьох запальних генів у відповідь на подразники мікросередовища [47].

За базових умов NF-κB підтримується в неактивній формі за участі інгібітора IκB. У відповідь на запальні стимули IκB звільняє NF-κB, спрямовуючи фактор транскрипції до ядра для експресії гена-мішені [23].

LPS - основний компонент зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій є одним з основних стимуляторів NF-κB. Сигналізація, опосередкована LPS реалізується через взаємодію з рецептором CD14. TLR4 у поєднанні з позаклітинним білком MD2 взаємодіють з комплексом CD14-LPS для активації внутрішньоклітинної сигналізації через NF-κB.

LPS сприяє передачі сигналу шляхом індукції аутокринних цитокінів IL-1β та TNF-α, щоб підтримувати активність NF-κB [23].

NF-κB відіграє важливу роль в індукованій LPS поляризації макрофагів за фенотипом M1. Інші патогени, такі як грампозитивні бактерії, віруси також

активують каскади NF-κB опосередковано MyD88. Багато генів субпопуляції M1 мають сайти κB у своїй промоторній області [23, 46].

Таким чином, сигнальний каскад NF-κB є одним з основних регуляторів у транскрипції для сприяння поляризації M1 макрофагів і відіграє значну роль у пригніченні поляризації M2 макрофагів [23, 46].

На теперішній час відомо, що ключовими факторами поляризації макрофагів є сімейство факторів транскрипції STATs. Білки STATs включають сімейство еволюційно збережених факторів транскрипції, які накопичуються в ядрі внаслідок фосфорилування тирозину, що збільшує афінність ДНК та зв'язує STAT, необхідне для експорту ядер, що призводить до регуляції експресії генів. Всього на даний час відомо сім білків STATs в клітинах ссавців: STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b та 6 [10, 11].

Кожний з білків STAT має однакову структурну та функціональну доменну організацію, що складається з шести функціональних доменів: N-кінцевого домену (NTD), спірального домену (CCD), ДНК-зв'язуючого домену (DBD), α-спірального лінкерного домену (LD), домену гомології Src 2 (SH2D) і C-кінцевого домену активації транскрипції (TAD). Вони є унікальними серед факторів транскрипції тим, що містять фосфотирозиновий зв'язуючий SH2D, який є найбільш консервативним серед сімейства STATs завдяки своїй ключовій ролі у підборі рецепторів, фосфорилуванні та димеризації. Відмінності в SH2D визначають селективне зв'язування рецепторів на кожному STAT [10, 11].

Представники сімейства факторів транскрипції STATs відіграють центральну роль у запальних реакціях, стимулюються цитокінами і інтерферонами, регулюють експресію багатьох білків та беруть участь у запаленні [48].

Зокрема, STAT1 може активуватися кількома лігандами, такими як γIFN, епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту тромбоцитів (PDGF), IL-6 або IL-27 [49]. IL-4 пригнічує γIFN, що в подальшому опосередковує активацію STAT6.

Показаний антагонізм між факторами STAT6 та STAT1, що було описано для Th1 і Th2-клітинної поляризації, опосередкованій відповідно γ IFN та IL-4 [12, 13].

Центральним компонентом запальних сигналів є Janus kinase (JAK) - активатор каскаду транскрипції STAT. JAK є одним із десяти визнаних сімейств нерцепторних тирозинкіназ. Після зв'язування цитокінів зі своїми рецепторами JAK активується і фосфорилує рецептори, створюючи місця з'єднання для сигнальних молекул, зокрема родини STAT [10, 50].

JAK/STAT є одними з основних плейотропних каскадів, які використовуються для передачі інформації від позаклітинних рецепторів до ядра, що приводить до транскрипції ДНК та експресії генів, які беруть участь в імунитеті, проліферації, диференціації, міграції, апоптозі та виживанні клітин [51].

Після стимуляції цитокіни, такі як IL-6, TNF- α , інтерферони та індуковані ферменти зв'язуються з рецепторами тирозинкінази JAK/STATs, транспортуються до рецепторного комплексу шляхом взаємодії ділянки SH2 з залишками рецептора фосфотирозину, що призводить до фосфорилування STAT [11, 23, 26].

Після фосфорилування білків STATs відбувається просторова реорганізація димерного комплексу з утворенням активного паралельного димеру, стабілізованого взаємними SH2 та фосфотирозиновими взаємодіями, з від'єднанням від рецептора та надходженням до ядра. STAT1, 3, 4, 5 та 6 утворюють гомодимерні комплекси, тоді як STAT1 і STAT3, що найменше *in vitro* можуть утворювати гетеродимерні комплекси, які зв'язуються з ДНК для регулювання транскрипції генів [4, 52, 53].

Хоча механізми, за допомогою яких теоретично регулюються шляхи JAK/STAT, виглядають просто, бімолекулярні наслідки активації сигналізації ускладнюються за рахунок численних взаємодій з іншими сигнальними шляхами та молекулами (перехресні переходи) [54].

Результати досліджень свідчать, що сигнальний шлях JAK/STAT відіграє провідну роль у регуляції імунної відповіді, особливо у процесах активації Th-лімфоцитів і макрофагів. Дані клітини опосередковують напрям імунних реакцій. JAK асоціюються з цитокіновими рецепторами, які активуються при стимуляції, фосфорилують білки STATs, що дозволяє їх транспортувати до ядра і впливати на процеси транскрипції [55].

Будь-яке порушення регуляції шляху JAK/STAT та його складових може призводити до патологічних наслідків і імунних розладів. Тому сигнальні шляхи є потенційними терапевтичними мішенями, дослідження і вивчення яких може призвести до розробки нових стратегій у лікуванні [56].

Сигналізація через шлях JAK/STAT контролюється низкою механізмів, оскільки, як вважають, порушення регуляції JAK/STAT лежить в основі імунних порушень і захворювань [55].

Встановлено, що ключовими негативними регуляторами JAK/STAT шляху є супресори сигналізації цитокінів (SOCS) [56, 57, 58].

Цитокіни є важливими посередниками міжклітинного зв'язку, зв'язування з рецепторами ініціює ряд внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, що призводять до відповідних клітинних реакцій: виживання, функціональної активації, диференціації та проліферації [59]. Цитокіни, хемокіни, інтерлейкіни, інтерферони та фактори некрозу пухлини є пептидами і не можуть проникати через ліпідний бішар мембран клітин, щоб потрапити до цитоплазми [60]. Вони продукуються широким спектром клітин, зокрема, нейтрофілами, моноцитами, макрофагами, T- та B-лімфоцитами, тучними клітинами, а також ендотеліальними клітинами, фібробластами та стромальними клітинами. Один цитокін може продукуватися більш ніж одним типом клітин та може діяти на кілька різних типів клітин [61].

Взаємодія цитокінів із спорідненими рецепторами клітинної поверхні ініціює внутрішньоклітинні сигнальні каскади, які завершуються змінами профілю транскрипції клітини. Ці каскади нерозривно пов'язані з білковими тирозинкіназами JAK та білками STATs [58].

Сімейство білків SOCS є інгібіторами цитокінових рецепторів та факторів росту [62]. Воно відіграє ключову роль в імунній регуляції, що підтверджено генетичними та біохімічними дослідженнями [56].

У ссавців визначено вісім білків SOCS: SOCS 1-7 та альтернативно названий індукований цитокін SH2, який містить протеїн (CISH). Недавні дослідження показали, що CISH є важливим регулятором STAT-залежних та незалежних імунних реакцій [57].

Загалом білки SOCS переважно регулюють припинення процесу сигналізації JAK/STAT. Вони діють як частина циклу негативного зворотного зв'язку, щоб запобігти стійкій активації JAK/STAT і можуть інгібувати запальні реакції в макрофагах [62, 63].

Дослідження шляху JAK/STAT виявило стійку регульовану систему та фізіологічні та патологічні наслідки зворотної сигналізації, яка часто призводить до запальних та/або пухлинних захворювань. Регуляція білками SOCS має вирішальне значення для нормального функціонування та припинення первинного сигналу цитокінів [58].

Дія STAT1 має вирішальне значення для поляризації M1 макрофагів. *In vivo* цей процес може активуватись γ IFN, отриманим від Т-клітин або натуральних кілерів. Перехресна взаємодія між лімфоцитами, γ IFN та макрофагами показала, що вони мають вирішальне значення в резистентності до інфікування внутрішньоклітинними збудниками, у тому числі вірусами, *Listeria monocytogenes* і *Mycobacterium tuberculosis* [23, 35]. Активація фактора транскрипції STAT1 сприяє запальній реакції при різних захворюваннях, таких як атеросклероз та запальні захворювання кишківника [64].

γ IFN-індуковані класично активовані макрофаги є незамінними для захисних ефекторних реакцій проти внутрішньоклітинних патогенів. Проте, надмірні запальні імунні реакції, опосередковані активацією макрофагів можуть бути шкідливими. На противагу цьому, альтернативний шлях активації макрофагів, опосередкований рецептором IL-4 був запропонований як механізм ослаблення надмірного запалення [65].

В досліджах *in vitro* та *in vivo* була визначена роль IL-4- та IL-13-опосередкованої сигналізації в поляризації M2 макрофагів [65].

Встановлено, що STAT6 відіграє центральну роль в активації процесу поляризації за M2 фенотипом під час Th2-опосередкованої імунної реакції у присутності IL-4 та/або IL-13 [66].

Рецептори IL-4 та IL-13 мають спільний перетворювач сигналу - рецептор IL-4 α (IL4R α). Зв'язування лігандів запускає фосфорилування тирозину на цитоплазматичному хвості IL4R α для полегшення рекрутування та фосфорилування тирозину STAT6 за допомогою JAK1/JAK3 або JAK1/ТYK2 при зв'язуванні IL-4 або IL-13 відповідно [67].

Транскрипційний каскад IL-4-STAT6 індукує рецептори, що активуються проліфератором пероксисом гамма. Сімейство ядерних білків PPAR діє як фактор транскрипції, що регулює експресію та функції генів адипоцитів та включає PPAR α , PPAR δ та PPAR γ .

Рецептор, що активується проліфератором пероксисом гама контролює системний метаболізм жирних кислот та біогенез мітохондрій [67]. Було встановлено, що PPAR γ є головним регулятором ліпідного обміну і відіграє провідну роль в поляризації M2 макрофагів, регулюючи важливі метаболічні функції [68, 69].

M2 макрофаги підтримують функції адипоцитів, чутливість до інсуліну та толерантність до глюкози, виділяючи протизапальний цитокін IL-10, що може запобігти розвитку ожиріння, спричиненого дієтою та цукрового діабету 2 типу [70, 71].

Специфічна для макрофагів делеція рецептора PPAR γ погіршує активацію M2 макрофагів і зменшує експресію генів, що беруть участь в окислювальному фосфорилуванні в печінці та м'язах, що пов'язано зі зниженням чутливості до інсуліну в цих тканинах [68].

Показано, що еозинофіли, які продукують IL-4, необхідні для підтримки M2 субпопуляції макрофагів у здорових мишей без ожиріння [72]. Було

визначено, що PPAR γ не лише відіграє провідну роль в поляризації M2 макрофагів, а також пригнічує транскрипційний фактор NF- κ B. [73]

Результати досліджень свідчать, що сигнальний шлях IL-4-STAT6 індукує епігенетичні зміни, які зберігаються після вивільнення STAT6 з ДНК, що призводить до послабленої активації підсилювачів запалення. Крім того, репресовані stat6 енхансери демонструють значне перекриття NF- κ B p65 і знижену реакцію на LPS після стимулювання IL-4 на підмножині генів. Сигнальний шлях IL-4-STAT6 репресує значну частину транскриптоми макрофагів через підсилювачі, пов'язані зі STAT6, підтверджуючи, що пряма транскрипційна репресія також виникає під час альтернативної поляризації. Дані дослідження дозволяють припустити, що між різними поляризаційними сигналами існують складні двоспрямовані взаємодії, які визначають загальну чутливість та реакцію макрофагів на подразники навколишнього середовища [73].

Таким чином, ролі STAT1 і STAT6 в континіумі запального процесу відрізняються. Залишаються до кінця не з'ясовані механізми активації даних білків в імунних клітинах, їх кількісне співвідношення і взаємодія [74]. STAT1 асоціюється з поляризацією макрофагів M1, що реалізується у Th1 імунній відповіді, тоді як STAT6 пов'язаний з активацією макрофагів субпопуляції M2 під час Th2 клітинно-опосередкованої імунної реакції. Обидва механізми можуть містити вирішальний чинник в M1 або M2 поляризації та слугувати потенціальною мішенню модуляторних впливів на процес поляризації, яку можливо використати для терапевтичних цілей [12, 13].

Також достеменно невідомі особливості активації STAT1 і STAT6 за умов метаболічних змін та їх вплив на поляризаційний профіль макрофагів, що потребує додаткових досліджень.

1.3. Фізіологічна роль ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов підвищеного надходження нутрієнтів

Підвищення маси тіла і ожиріння - одні з найбільш поширених станів, що характеризуються порушенням енергетичного балансу, обміну речовин, гіподинамією, формуванням патологічного стереотипу харчування [75, 76].

Темпи підвищення маси тіла і розвитку ожиріння залежать від кількості надлишкового надходження в організм нутрієнтів, їх дисбаланса, ступеня порушення саморегуляції енергетичного обміну [75, 77].

Підвищення маси тіла і ожиріння є провідною проблемою сучасного світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з 1975 року майже втричі збільшилась кількість людей, які страждають ожирінням. У 2016 році понад 1,9 мільярда дорослих людей віком від 18 років мали підвищену масу тіла, з них близько 650 мільйонів страждали ожирінням [78].

За минулі 10 років у більшості розвинених країн Європи поширеність ожиріння зросла на 10-40%, понад 50% населення мають підвищення маси тіла або страждають ожирінням [79]. Якщо така тенденція поширення буде зберігатись у світі до 2025 року, кількість чоловіків які страждатимуть на ожиріння досягне 18%, жінок - 21% [80]. Дана ситуація є головним викликом у профілактиці хронічних захворювань та здоров'ю у всьому світі [81].

Пандемія ожиріння стала передумовою до збільшення хронічних захворювань. При ожирінні в жировій тканині збільшується синтез прозапальних цитокінів та реактивних форм кисню, ектопічне осадження ліпідів у печінці або скелетних м'язах [82].

Дані досліджень свідчать, що ожиріння викликає стан хронічного системного запалення [9].

Запалення внаслідок ожиріння суттєво відрізняється від гострого запалення, оскільки запальний стимул не може бути визначено. Це має особливе значення, враховуючи, що хронічне запалення низької інтенсивності

пов'язане з етіологією атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2-го типу, деяких видів раку, які можуть бути пов'язані з ожирінням [83].

При споживанні надлишкової кількості калорій в жирову тканину надходить до 90% жирних кислот, спожитих з їжею, що призводить до ремоделювання адипоцитів: гіпертрофії (збільшення розміру) і гіперплазії (збільшення кількості) для розміщення зростаючої кількості тригліцеридів. Також визначено, що гіпертрофовані адипоцити менш чутливі до дії інсуліну [84, 85].

Жирова тканина неоднорідна, вона включає адипоцити, ендотелій та імунні клітини. При прогресивному збільшенні кількості адипоцитів їх кровопостачання може зменшуватись, що може призводити до гіпоксії. Гіпоксія у жировій тканині, в свою чергу, може призводити до некрозу та інфільтрації макрофагами, зміни поляризації макрофагів та підвищення секреції прозапальних медіаторів [86, 87].

Встановлена важлива роль поляризації макрофагів при метаболічних порушеннях, зокрема при підвищеній масі тіла та ожирінні. Ці стани супроводжуються дисбалансом у співвідношенні M1/M2 макрофагів, із підвищенням «прозапальної» фракції M1 у порівнянні з M2 «протизапальними» макрофагами, рівень яких знижується, що призводить до хронічного запалення і поширення метаболічної дисфункції [9].

Стан поляризації макрофагів був вперше пов'язаний із ожирінням, коли Lumeng C.N. і його колеги виявили зміни в активації поляризованих M2 макрофагів, які переважали у худих мишей та могли захищати адипоцити від запалення, до прозапального стану M1 після використання дієти з високим вмістом жиру [37].

За умов втрати маси тіла спостерігався перехід M1 макрофагів у M2-протизапальний фенотип. У клітинному мікросередовищі худих мишей формувалось співвідношення M2:M1 макрофагів як 4:1. Авторами була висунута гіпотеза, що макрофаги, які мігрують у жирову тканину на фоні дієти

з високим вмістом жиру, можуть відрізнятися від тих, що знаходяться там за звичайних умов харчування [37, 40].

Відомо, що у здоровій жировій тканині переважають M2 макрофаги, які самопідтримуються через проліферацію. Вони забезпечують ремоделювання тканин і скринінг збудників. Надмірне споживання нутрієнтів призводить до збільшення кількості адипоцитів, що поєднується з внутрішнім та зовнішнім стресом і сприяє розвитку прозапального середовища [9].

Макрофаги здатні модифікувати свій фенотип відповідно до середовища. Проте, чи відбувається переключення їх фенотипу безпосередньо при підвищенні маси тіла залишається до кінця не з'ясованим [88].

В ремодельованих адипоцитах активно відбуваються процеси ліполізу з утворенням вільних жирних кислот, які взаємодіють з рецепторами TLR4 та індукують експресію хемокінів, інтерлейкінів і цитокінів, що, в свою чергу, також призводить до накопичення і активації імунних клітин в жировій тканині [89, 90]

Клітини жирової тканини, яка містить ендотеліальні клітини, сполучну тканину та інші види стромальних клітин, відіграють важливу роль у зберіганні ліпідів, енергетичному гомеостазі та чутливості до інсуліну [91]. Вони продукують і виділяють ферменти, гормони, цитокіни та фактори росту, які модулюють апетит, гомеостаз ліпідів та глюкози, запалення, формування кровоносних судин та загальний енергетичний гомеостаз [92]. Деякі з цитокінів, гормонів, таких як лептин, пролактин, TNF та IL-6, кардіотропін-1, активують шлях JAK/STAT [91].

Перші дослідження щодо модуляції STAT під час розвитку адипоцитів були проведені в 1996 році і продемонстрували, що рівень білків STAT1, 3, 5A та 5B збільшується при диференціації жирової клітини, що дало можливість припустити участь даних білків у транскрипційному контролі адипогенезу [93, 94].

Сигнальний шлях JAK/STAT опосередковує процеси розвитку, кровотворення, запалення. Наявний у всіх клітинах, цей шлях може

безпосередньо функціонувати у конкретних клітинах. Були визначені гормони та цитокіни, які активують JAK/STAT та здатні впливати на адипоцити [91].

γ IFN синтезується присутніми в жировій тканині натуральними кілерами NK, Т-лімфоцитами [95].

Можливо, що γ IFN побічно модулює адипогенез опосередковано його впливом на склад імунних клітин у жировій тканині. Експериментальні дослідження показали, що γ IFN відіграє провідну роль в регуляції запалення та зниженні чутливості до інсуліну при ожирінні за допомогою можливих механізмів, таких як модуляція адипогенезу та вплив на величину та склад популяції імунних клітин, зокрема M1 макрофагів [96].

Здатність сигналів γ IFN і JAK/STAT1 регулювати диференціювання жирових клітин також вивчається в контексті перехресних перешкод за допомогою сигнальних шляхів. Припускається, що перехресні взаємодії з іншими сигнальними шляхами та запальним станом жирової тканини є важливими факторами, що модулюють здатність STAT1 регулювати адипогенез [91].

Встановлено домінування функції STAT1 в адипоцитах людини та миші при ожирінні і були зроблені висновки, що STAT1 є критичним регулятором в розвитку низькоінтенсивних запальних реакцій, пов'язаних з ожирінням. Було продемонстровано, що виснаження STAT1 в адипоцитах зменшує запалення в білій жировій тканині, забезпечуючи при цьому метаболічні адаптації, що сприяють здоровій гіперплазії адипоцитів. Загалом делеція STAT1 відновлює метаболізм адипоцитів у людини та миші і зменшує прозапальну активність. Експресія STAT1 відповідає порушенню метаболізму глюкози та жирів у організмі людини [97]. Також STAT1 регулює гени, що стимулюють запальний процес відповіді [98] та погіршують функцію мітохондрій [99].

Активований IL-4 фактор транскрипції STAT6 необхідний для прямої транскрипційної репресії великої кількості генів під час *in vitro* та *in vivo* альтернативної поляризації макрофагів [73].

Імунна вісь IL-4/STAT6 являється ключовим шляхом імунітету, який контролює периферичний метаболізм поживних речовин та чутливість до інсуліну. Активація STAT6 IL-4 покращує дію інсуліну, інгібуючи регульовану програму катаболізму поживних речовин та послаблюючи запалення жирової тканини [100].

У дослідженнях було визначено, що гіперглікемія, гіперінсулінемія, резистентність до інсуліну, дисліпідемія, стеатоз печінки та ожиріння супроводжуються підвищеною експресією прозапальних цитокінів та зниженим фосфорилуванням STAT6 у гіпоталамусі, печінці та жировій тканині. Дані зміни в тканинах у напрямку до запалення та порушення сигналізації STAT6 були повторені при дієтичному ожирінні [101].

Сигнальний шлях JAK/STAT всередині імунних клітин відіграє вирішальну роль і регулює запалення, яке пов'язане з порушеннями обміну речовин, включаючи резистентність до інсуліну та ожиріння. Також, даний транскрипційний шлях має вирішальне значення для передачі сигналів з різних метаболічно важливих гормонів та цитокінів, включаючи лептин, еритропоетин, IL-4, IL-6, γ IFN і TGF β 1 [102].

Цитокіни виконують важливий взаємозв'язок між імунною, нервовою, ендокринною, кровотворною та певною мірою опосередковують міжклітинну взаємодію та регуляцію біохімічних процесів, іншими системами, зумовлюючи їх залучення до організації та регуляції захисних реакцій [61].

Від загальної збалансованості цитокінової регуляції залежить стан імунної системи організму в цілому [61, 103].

Прозапальні цитокіни продукуються переважно активованими макрофагами і беруть участь у посиленні регуляції запальних реакцій. Існує безліч доказів того, що прозапальні цитокіни IL-1 β , IL-6 та TNF- α беруть участь у прозапальних імунних процесах [104].

Як було зазначено вище, жирова тканина містить унікальний комплекс імунокомпетентних клітин, включаючи активовані макрофаги, інваріантні натуральні кілери - Т-клітини, Т-регуляторні клітини [105]. При ожирінні

внаслідок посиленої продукції адипоцитами і макрофагами прозапальних маркерів С-реактивного білку (СРБ), IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α та інших на фоні зниження продукції протизапальних цитокінів розвивається хронічне асептичне запалення, що, в свою чергу, посилює порушення ліпідного обміну [106].

Макрофаги домінують серед імунних клітин в жировій тканині та можуть виявляти чудову фенотипічну неоднорідність із здатністю виконувати різні функції в залежності від метаболічної ситуації [107].

При ожирінні відбувається активація макрофагів M1 фенотипу, які стимулюють лейкоцитарну інфільтрацію на фоні збільшення Th-1 лімфоцитів і зменшення поляризації макрофагів M2 і Th-2 лімфоцитів в жировій тканині [108].

Під час формування підвищеної маси тіла і ожирінні кількість макрофагів субпопуляції M1 збільшується і корелює із запаленням у жировій тканині, що сприяє подальшому підвищенню маси тіла і можливої резистентності до інсуліну. Після активації макрофаги M1 продукують прозапальні цитокіни: IL-1 β , TNF- α , IL-6 та індукують аеробний гліколіз [108].

Ключову роль у розвитку запалення та імунної відповіді, пов'язаних з порушеннями метаболізму і ожирінням відводять IL-6. Окрім того, підвищення рівня IL-6 у кровообігу сприяє стимуляції гепатоцитів для синтезу системного маркера запалення СРБ [109].

На відміну від інших цитокінів, основні ефекти IL-6 відбуваються в місцях, відмінних від його походження і, внаслідок цього, визначаються його циркулюючими концентраціями. З цієї причини його називають ендокринним цитокіном. Він здійснює свою дію опосередковано мембранозв'язаним рецептором α IL-6R [86].

Рецептор IL-6 експресується в кількох регіонах мозку, зокрема, у гіпоталамусі, в якому він контролює апетит та споживання енергії та приймає участь у регуляції енергетичного гомеостазу шляхом пригнічення активності ліпопротеїнової ліпази.

Описані численні позитивні зв'язки між різними показниками ожиріння та рівнем IL-6 у плазмі крові [86, 110].

У осіб з нормальною масою тіла переважають макрофаги субпопуляції M2, які виділяють протизапальні цитокіни IL-10, IL-1RA, TGF β 1 та використовують окислювальний метаболізм для підтримки гомеостазу [108]. TGF β 1 являється плейотропним цитокіном, який виявляє широкий спектр біологічного та регулятивного впливу на клітинному рівні та рівні організму. Він відіграє критичну роль у рості клітин, розвитку, розповсюдженні, диференціації, імунній модуляції, апоптозі, адгезії, ангиогенезі, міграції та хемотаксисі лейкоцитів [111].

За даними досліджень, у людей із ожирінням рівень TGF β 1 збільшується у вісцеральній та підшкірній жировій тканинах. Кореляції між TGF β 1 та ожирінням суперечливі. Деякі дослідження вказували на те, що зниження TGF β 1 відіграє важливу роль у патогенезі ожиріння, тоді як інші підкреслювали, що рівень TGF β 1 у жировій тканині підвищується у присутності інсуліну [112].

Було визначено, що при ожирінні має місце «порочне коло» з позитивним зворотним зв'язком: гіпертрофовані адипоцити продукують хемокіни, інтерлейкіни, їх рецептори можуть активувати ядерні фактори транскрипції і ініціювати рекрутування моноцитів/макрофагів [85]

JAK/STAT в жировій тканині приймає участь у паракринному зв'язку між адипоцитами та імунними клітинами жирової тканини та має велике значення у патогенезі ожиріння [91]. Однак, до кінця не визначена роль ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 та їх експресії в процесі поляризації макрофагів при поступовому підвищенні маси тіла.

Враховуючи, що у осіб з нормальною масою тіла переважають протизапальні M2 макрофаги, а за умов підвищення маси тіла збільшується прозапальна фракція M1 є актуальним дослідження фізіологічної ролі балансу STAT1 та STAT6 в процесі поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика осіб досліджуваних груп та дизайн дослідження

Дослідження проводились на базі кафедри фізіології Полтавського державного медичного університету.

При виконанні наукової роботи керувались Правилами гуманного ставлення до пацієнта згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсінської декларації з прав людини, Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законами України, наказами МОЗ України та вимогами Етичного Кодексу лікаря України [113, 114, 115].

Дотримання морально-біоетичних норм при проведенні досліджень засвідчив комітет з біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол № 192 від 24.03.2021 року).

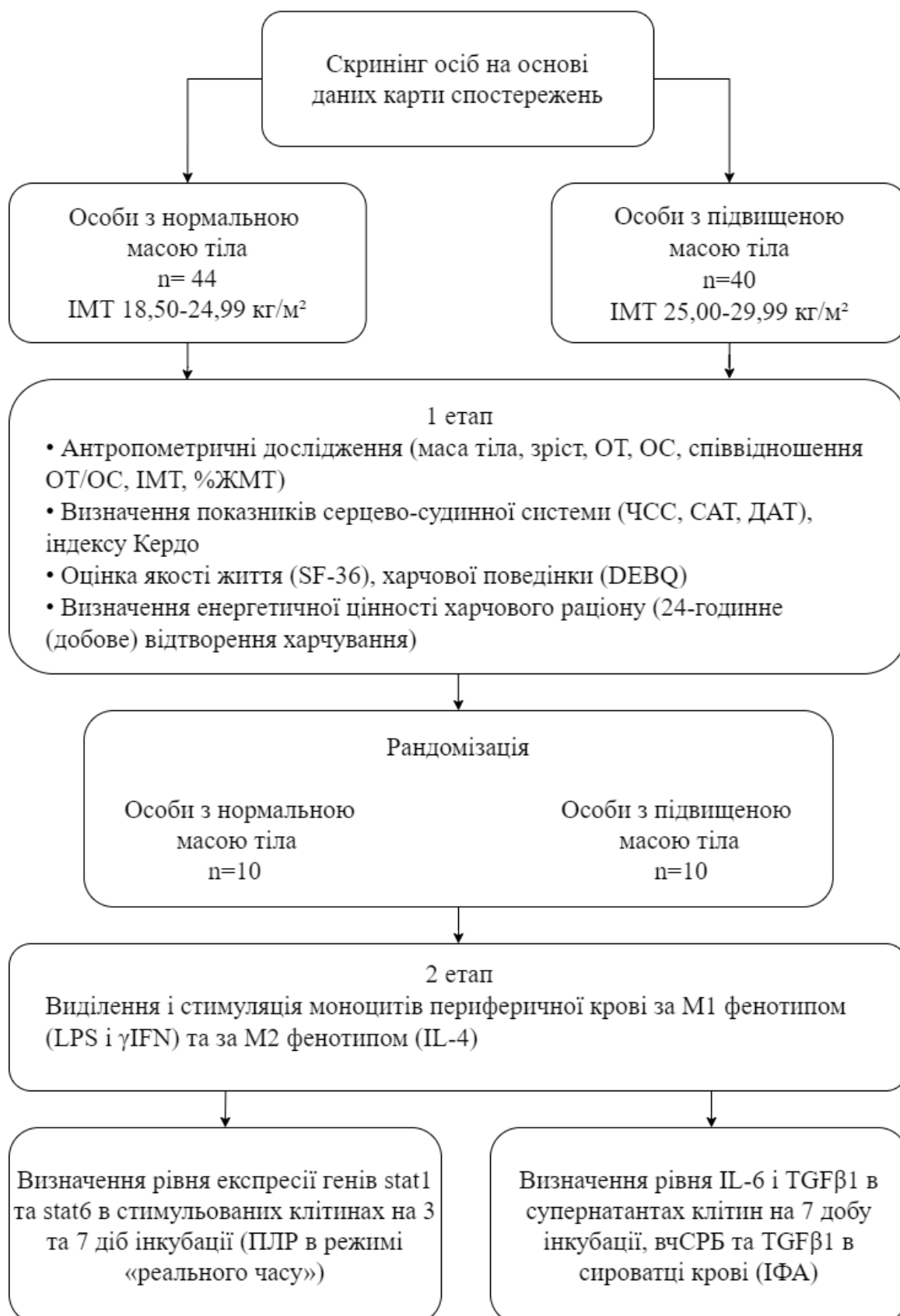
Дослідження було проведено за участі 84 осіб чоловічої та жіночої статі віком 18-25 років. Із кожним учасником було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Дані особистого анамнезу досліджуваних осіб реєстрували за допомогою карти спостережень, яка включала паспортні дані, сімейний стан; наявність шкідливих звичок; режим харчування, екологічні та соціально-побутові умови проживання; дитячий, епідеміологічний та генетичний анамнез; дані про вакцинацію; інформацію про терапевтичний, хірургічний і алергологічний анамнез. Також досліджувані особи відповідали на питання що до об'єму фізичної активності за добу.

На етапі попереднього скринінгу було обстежено 93 особи. Критерієм включення у дослідження була інформація про відсутність у респондентів гострих або хронічних захворювань, оперативних втручань, які могли впливати

на подальший стан здоров'я, спадкових захворювань, а також відсутність скарг на самопочуття.

Дизайн дослідження



2.2. Методи дослідження

Антропометричні дослідження

Вимірювання маси тіла проводили на попередньо повірених медичних вагах з ростоміром, вранці натщесерце, без взуття, з точністю до 50 г.

Вимірювання зросту проводили у положенні стоячи за допомогою вертикального ростоміра. Дослідження проводили без взуття, спиною до вертикальної планки, торкаючись її п'ятами, сідницями, міжлопатковою ділянкою при відведених назад плечах. Руки були опущені вздовж тулуба, живіт підтягнутий, п'яти разом, носки порізно. Положення голови було таким, щоб верхній край козелка вуха і нижній край очної ямки знаходились в одній горизонтальній площині. Планка прикладалася до голови без натиску, але щільно.

Окружність талії (ОТ) вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки, у стоячому положенні без одягу на талії після звичайного видиху посередині між задньою частиною бічної реберної дуги та гребенем клубової кістки. Округність стегон (ОС) вимірювали сантиметровою стрічкою на рівні великого вертлюга стегнової кістки. Також проводили розрахунок співвідношення округності талії до округності стегон $ОТ/ОС$ [116].

Для визначення величини відповідності маси тіла людини її зросту розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$ІМТ = W / H^2$$

де W – маса тіла (кг), H – зріст (м)

відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [117, 118].

Розподіл по групам проводили відповідно до величини ІМТ. До контрольної групи з нормальною масою тіла увійшли 22 юнака та 22 дівчини з ІМТ 18,50-24,99 $кг/м^2$, до групи з підвищеною масою тіла були включені 20 юнаків та 20 дівчат з ІМТ 25,00-29,99 $кг/м^2$.

Визначення відсотка жирової маси тіла (%ЖМТ) проводили з використанням методу каліперометрії, проводячи вимірювання товщини шкірно-жирових складок на певних ділянках тіла за допомогою каліпера (Fat Control, США) [116].

Каліперометрія є одним із перших методів, що були використані для вивчення складу тіла *in vivo*, розроблені на її основі прогнозуючі формули визначення складу тіла застосовуються для вирішення низки завдань в клінічній, реабілітаційній і спортивній медицині [116].

Виміри виконували згідно медичних рекомендацій на правій стороні тіла [116]. Тримаючи каліпер в правій руці, захоплювали шкірно-жирову складку великим і вказівним пальцями лівої руки, відстань між якими в залежності від товщини складки становила 4-8 см, не викликаючи болючих відчуттів у обстежуваного, піднімали складку на висоту до 1 см. Обережно і повністю звільняли натиск дуг каліпера на складку, протягом 3-4 с за показаннями шкали визначали її товщину, тримаючи складку в піднятому положенні.

Розрахунок %ЖМТ проводили за сумою трьох складок S3. У чоловіків проводили вимірювання на животі біля пупка, на грудях, на середині стегна позаду. Вимірювання на животі проводили визначенням вертикальної складки на рівні пупка справа на 2 см від нього, на грудях - діагональної складки, визначеної зверху вниз посередині між передньою пахвовою лінією і соском, на стегні - вертикальної складки позаду над чотириголовим м'язом на середині стегна правої ноги (стоячи, центр маси тіла зміщений на ліву ногу, права нога розслаблена).

У жінок проводили вимірювання на задній поверхні плеча, тазово-клубової складки, на середині стегна позаду. Вимірювання на задній поверхні плеча проводили визначенням вертикальної складки над триголовим м'язом при опущеній і розслабленій руці, по середній лінії задньої поверхні плеча посередині між акроміальним і ліктьовим відростком. Вимірювання тазово-клубової складки проводили над клубовим гребнем уздовж його природної лінії, складки на середині стегна позаду проводили як у чоловіків.

Після визначення суми трьох відповідних складок S_3 за формулами Jackson A.S. і Pollock M.L. розраховували %ЖМТ [116, 119, 120].

Для здорових жінок від 18 до 55 років:

$\% \text{ ЖМТ} = 495 / [1,099421 - 0,0009929 \times S_3 + 0,0000023 \times S_3^2 - 0,0001392 \times \text{вік (роки)}] - 450,$

для здорових чоловіків від 18 до 61 років:

$\% \text{ ЖМТ} = 495 / [1,109380 - 0,0008267 \times S_3 + 0,0000016 \times S_3^2 - 0,0002574 \times \text{вік (роки)}] - 450.$

Дослідження показників серцево-судинної системи

Визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС) проводили пальпаторно в стані спокою вимірюванням артеріального пульсу на периферичному кінці променевої артерії при положенні руки досліджуваного в напіврозігнутому положенні без напруження. Підрахунок проводили протягом 1 хвилини.

Визначення артеріального тиску (АТ) проводили аускультативним методом за Коротковим С.Н. з використанням медичного тонометру через 2 години після прийому їжі та 5-хвилинного відпочинку в сидячому положенні з розміщенням верхньої кінцівки на столі на рівні серця. Визначення проводили за умов відсутності на досліджуваному тісного одягу, сидячи, спираючись на спинку стільця, з розслабленими неперехрещеними ногами. [121, 122, 123].

Визначали показники систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Для визначення типу реакцій серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження проводили пробу Мартіне-Кушелевського з виконанням 20 глибоких присідань за 30 секунд в рівномірному темпі [123].

Визначали ЧСС за 1 хвилину та показники систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) [121, 122, 123]. Дані показники визначали в стані спокою та після проби в перші 10 секунд відновлення.

Для оцінки стану вегетативної нервової системи (ВНС) було проведено визначення вегетативного індексу Кердо (V.I.) за формулою:

$$V.I. = (1 - d/p) \times 100,$$

де d/p - співвідношення діастолічного тиску (d) та частоти серцевих скорочень (p) [124].

Даний індекс дозволяє реєструвати відносно малі зміни вегетативної активності. Визначення індексу Кердо проводили в стані спокою та після проби з дозованим фізичним навантаженням.

Дослідження якості життя

Для оцінки якості життя був використаний опитувальник SF-36 (Short Form Health Survey) [125].

В даному опитувальнику 36 питань згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, властивість витримувати фізичне навантаження; рольове фізичне функціонування, що відображає вплив фізичного стану на повсякденну діяльність; інтенсивність болю та її вплив на повсякденну діяльність; загальний стан здоров'я, загальна активність, енергійність та життєздатність, соціальне функціонування, рольове емоційне функціонування, яке характеризує вплив емоціонального стану на повсякденну діяльність, психічне здоров'я.

Показники перших чотирьох шкал характеризують фізичне здоров'я, з п'ятої до восьмої – психічне. У підсумку окремо розраховуються компоненти фізичного та психічного здоров'я. Варіація по шкалам в балах становить від 0 до 100, де більш високі значення свідчать про більш високий рівень якості життя, переважання позитивних стверджень, більш сприятливу оцінку свого здоров'я. 100 балів оцінюється як повне здоров'я.

Фізичне функціонування Physical Functiong (PF) - шкала, яка оцінює фізичну активність респондента, зокрема, ходьбу, самообслуговування, підйом по сходах, перенесення ваги, виконання значних фізичних навантажень. Показник шкали відображає обсяг повсякденного фізичного навантаження, який не обмежений станом здоров'я: чим він вищий, тим більше фізичного навантаження, на думку досліджуваного він може виконати. Низькі показники свідчать, що фізична активність значно обмежена станом здоров'я.

Рольове фізичне функціонування Role Physical (RP) - шкала, яка показує вплив фізичного стану на обмеження життєдіяльності, відображає ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання звичайної діяльності, характеризує ступінь обмеження виконання роботи або повсякденних обов'язків проблемами, які пов'язані зі здоров'ям: чим вище показник, тим менше, на думку респондента проблеми зі здоров'ям, що обмежують їх повсякденну діяльність. Низькі показники свідчать, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом здоров'я.

Шкала болю Bodily Pain (BP) – надає можливість оцінити інтенсивність больового синдрому та його вплив на здатність займатися нормальною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза ним протягом останнього місяця: чим вище показник, тим менше, на думку респондента больових відчуттів він відчуває. Низькі значення шкали свідчать про значне обмеження фізичної активності відчуттям болю.

Загальний стан здоров'я General Health (GH) – відображає стан здоров'я респондента в даний момент, перспективи лікування і опірність хворобі: чим вище показник, тим кращий стан здоров'я респондента.

Шкала життєздатності або життєвої активності Vitality (VT) – характеризує оцінку відчуття респондентом повним сил та енергії. Низькі бали за цим показником свідчать про стомленість, зниження життєвої активності.

Шкала соціального функціонування Social Functioning (SF) - оцінює задоволеність респондента рівнем соціальної активності (спілкуванням, проведенням часу з родиною, друзями, сусідами, в колективі) і відображає ступінь, в якому фізичний або емоційний стан респондента їх обмежує. Чим вищий даний показник, тим вища соціальна активність за останні 4 тижні. Низькі бали відповідають значному обмеженню соціальних контактів, зниженню рівня спілкування у зв'язку з погіршенням здоров'я.

Рольове емоційне функціонування Role Emotional (RE) – відображає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншій звичайній повсякденній діяльності, включаючи великі витрати часу на їх

виконання, зменшення обсягу зробленої роботи, зниження її якості: чим вище показник, тим менше емоційний стан обмежує повсякденну активність респондента.

Психічне здоров'я Mental Health (МН) - характеризує настрій, наявність тривоги, депресії, оцінює загальний показник позитивних емоцій: чим вище показник, тим більше часу респондент почував себе спокійним протягом останнього місяця. Низькі показники свідчать про наявність у особи тривожних, депресивних станів, психологічного неблагополуччя [126].

Дослідження харчової поведінки

Оцінку харчової поведінки (ХП) проводили за допомогою Голландського опитувальника харчової поведінки DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) [127].

Опитувальник DEBQ складається з 33 питань, з яких кожне питання має 5 варіантів відповіді: «ніколи», «зрідка», «іноді», «часто» і «дуже часто» та оцінюється за 5-бальною шкалою, окрім 31-го питання зі зворотнім значенням.

DEBQ дозволяє визначити екстернальний, емоціогенний та обмежувальний типи порушення харчової поведінки з середніми значеннями відповідно 2,7; 1,8 та 2,4 бали. Порушення харчової поведінки виявляється за перевищенням середнього значення [128].

В опитувальнику питання 1-10 відносяться до шкали обмежувальної харчової поведінки, яка характеризується навмисними зусиллями, що спрямовані на досягнення та підтримку маси тіла за рахунок самообмеження в харчуванні.

Питання 11-23 відносяться до шкали емоціогенної харчової поведінки, при якій бажання поїсти з'являється у відповідь на негативний емоційний стан.

Питання 24-33 відносяться до шкали екстернальної харчової поведінки, при якій бажання поїсти стимулює не реальне відчуття голоду, а зовнішній вигляд їжі, її запах, структура або інші люди, що споживають їжу в даний час.

Дослідження харчового раціону

Аналіз харчового раціону проводили методом 24-годинного (добового) відтворення харчування із заповненням харчового щоденника за робочий та вихідний дні [129].

Метод дозволяє в ході інтерв'ювання респондента визначити кількість фактично спожитих ним харчових продуктів та страв протягом попередньої доби. При дослідженні у харчовий щоденник вносились дані про час і тривалість прийому їжі, місце прийому їжі, назва продуктів, блюд або напоїв, їх склад, спосіб приготування або кулінарна обробка (характеристика страви або продукту за потребою).

Реєструвалась інформація щодо кількості спожитих продуктів, розміру порції (грами, мілілітри), об'єму рідких блюд. Для коректного відображення кількості спожитої їжі використовували побутові міри: кількість ложок, чашок, тарілок, стаканів, штук, шматків [129, 130]

Загальну кількість спожитих продуктів респонденти оцінювали за допомогою альбому з фотографіями основних страв та напоїв, хлібобулочних виробів, овочів та фруктів, найбільш поширених продуктів Fast food [116, 131].

У добовому раціоні визначалась загальна кількість спожитих продуктів, вміст нутрієнтів та їх енергетична цінність за допомогою довідникових таблиць [132].

Для порівняння енергетичної цінності звичайного харчового раціону респондентів з рекомендованим добовим споживанням енергії було розраховано величину показника основного обміну енергії (ОО).

Для визначення рівня основного обміну енергії використовували формулу Міффіна-Сан Джеора [133].

Для чоловіків:

$$ОО = 10,0 \times \text{маса тіла (кг)} + 6,25 \times \text{зріст (см)} - 5,0 \times \text{вік (роки)} + 5,$$

для жінок:

$$ОО = 10,0 \times \text{маса тіла (кг)} + 6,25 \times \text{зріст(см)} - 5,0 \times \text{вік (роки)} - 161.$$

Рекомендоване добове споживання енергії для підтримки існуючої маси тіла розраховували за формулою [134]:

$$\text{Добове споживання енергії} = \text{ОО} \times \text{КФА},$$

де КФА - коефіцієнт фізичної активності.

Враховуючи результати відповідей респондентів на питання стосовно об'єму фізичної активності за добу, участі у спортивних секціях та занять спортом самостійно, був використаний КФА для осіб із «сидячим способом життя» 1,2.

Моделювання поляризації макрофагів *in vitro*

Для проведення наступного етапу досліджень методом випадкових чисел із когорти учасників були відібрані по 10 осіб з кожної групи, відповідно по 5 осіб чоловічої та жіночої статі.

Кров отримували із ліктьової вени вранці натщесерце у вакуутайнери з гепарином (Vacutest Kima, Італія) та розводили 0,9% розчином хлориду натрію (Юрія-Фарм, Україна) у співвідношенні 1:1.

Суспензію мононуклеарів периферичної крові виділяли центрифугуванням на градієнті щільності фікол/верографін ($\rho=1,077$ г/мл³, Гранум, Україна) за стандартною методикою.

Клітини відбирали, додавали 2,5 мл середовища RPMI-1640 з L-глютаміном і натрієм бікарбонатом (Sigma-Aldrich, USA), 10% інактивованою ембріональною телячою сироваткою (Bio West, Франція) та 40 мг/мл гентаміцина сульфата (Дарниця, Україна). Ресуспендували, обережно переносили клітини у 6-лунковий стерильний планшет та інкубували протягом 2 годин при 37° С у атмосфері із 5% CO₂ (Galaxy 48 S).

Для оцінки чистоти культури моноцити, які прикріпились, зішкрібали та проводили фарбування за Романовським – Гімзою. Реєстрували моноцити за забарвленням цитоплазми в мутний блакитно-сірий відтінок, ядра в світліший пурпурно-червоний з елементами азурофільної зернистості [135].

Для оцінки життєздатності клітин використовували фарбування мазків 0,4% розчином суправітального барвника трипанового синього. Кількість життєздатних клітин складала більше 95% від загального числа клітин в культурі [136].

Прикріплені моноцити ресуспендували у середовищі RPMI-1640 з L-глютаміном та натрієм бікарбонатом (Sigma-Aldrich, USA), 10% інактивованою ембріональною телячою сироваткою (Bio West, Франція) та 40 мг/мл гентаміцина сульфата (Дарниця, Україна) і переносили по 0,5 мл у лунки 24-лункових стерильних планшетів в концентрації не менше $3-5 \times 10^6$ кл/мл.

Для індукції поляризації моноцитів до субпопуляції M1 макрофагів в лунки додавали 100 нг/мл ліпополісахариду (LPS) *E. coli* (0111:B4, Sigma-Aldrich, США) [137] та 100 нг/мл γ -інтерферону (γ IFN) (Інгарон, Фармаклон, Росія) [136].

Для індукції поляризації моноцитів до субпопуляції M2 макрофагів додавали 20 нг/мл інтерлейкіну-4 (IL-4) (Sino Biological, США) [137, 138]. Контролем слугували нестимульовані моноцити/макрофаги.

За стерильних умов клітини інкубували протягом 7 діб при 37°C у атмосфері із 5% CO₂. Для дослідження використовували клітини на 3 та 7 добу інкубації та супернатант на 7 добу інкубації.

Дослідження експресії генів факторів транскрипції STAT1 та STAT6

Для визначення рівня експресії генів *stat1* та *stat6* використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі «реального часу» (Real-time PCR). Виділення загальної РНК з поляризованих макрофагів проводили за допомогою набору реагентів для виділення та очистки РНК з магнітним сорбентом (UkrGenTech, Україна).

Для отримання комплементарної ДНК (кДНК) використовували набір реагентів для проведення реакції зворотної транскрипції (UkrGenTech, Україна). Для кожної реакції використовували: 5 × суміш для ПЛР, що містила 5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфати, 2,5 мМ MgCl₂ у відповідному буферному

розчині, рандомний гексамерний праймер в кінцевій концентрації 20 пкмоль, зворотною транскриптазу ML-RT в кінцевій концентрації 100 U, 1 мкг тотальної РНК та деіонізуючу воду, вільну від РНКаз. Зворотною транскрипцію проводили з використанням термостату, що програмується «Терцик» (ДНК-Технологія, Росія) при 50° С протягом 45 хвилин.

Рівень експресії мРНК генів *stat1*, *stat6* визначали з використанням детектувального ампліфікатора «ДТ-лайт» (ДНК-Технологія, Росія).

Реакційна суміш містила десятикратний *Bu*f для ампліфікації з барвником SYBR Green I, 25 мМ MgCl₂, 2,5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфату, по 10 пкмоль/мкл праймерів (SibEnzyme, Росія), *SynTag* ДНК-полімераза, 5 од/мкл, 20-50 нг кДНК.

ПЛР проводили за наступних умов: перший цикл 95° С - 300 сек, наступні 45 циклів: 55-60° С - 40 сек, 95° С - 15 сек.

Послідовність праймерів для визначення експресії генів *stat1* [139]:

прямий: 5'-ССАААГГААГСАССАГАГСС-3';

зворотній: 5'-АГАГСССАСТАТССГАГАСАСС-3';

stat6 [140]:

прямий: 5'-СТТТССГААГССАСТАСААГ-3';

зворотній: 5'-АГГААГТГГТТГГТСССТТТ-3'.

В якості референтного гену використовували ген GAPDH, що кодує глицеральдегід-3-фосфат-дегідрогеназу та поряд з β-актином стабільно експресується в моноцитах та макрофагах. Послідовність праймерів для його визначення:

прямий: 5'-ТГСАССАССААСТГСТТАГС -3';

зворотній: 5'-ГГСАТГГАСТГТГГТСАТГАГ -3'.

Аналіз даних проводили за відносним Ct методом, для кожного зразка отримували криву ампліфікації, в якій Ct обернено пропорційна початковій кількості зразка, приводили дані до внутрішнього контролю ΔCt. Розрахунок проводили за формулою $2^{-\Delta Ct}$, де 2 - це подвоєння числа копій кДНК після

кожного циклу ПЛР, «мінус», тому що значення C_t обернено пропорційне кількості зразка, ΔC_t - внутрішній контроль C_t (GAPDH).

Визначення цитокінів та маркерів запалення

Кількісне визначення ІЛ-6 та TGF β 1 проводили в супернатанті моноцитів/макрофагів на 7 добу інкубації, TGF β 1 та високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) у сироватці крові за допомогою наборів реагентів для імуноферментного аналізу відповідно до інструкцій виробника.

Концентрацію ІЛ-6 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи ІЛ-6-ІФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Росія).

Визначення ІЛ-6 у супернатанті проводили за допомогою антитіл до ІЛ-6. Для цього досліджувані та контрольні зразки інкубувались у лунках з імобілізованими антитілами, які інкубувались з кон'югатом №1 (антитіла до ІЛ-6 людини з біотином). Потім додавали кон'югат №2 (стрептавідин з пероксидазою хрому). На наступному етапі вносили субстрат пероксидази хрому та хромоген тетраметилбензидин. Інтенсивність забарвлення була пропорційна концентрації ІЛ-6 у супернатанті. Визначення концентрації ІЛ-6 проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм.

Концентрацію TGF β 1 визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи TGF β 1 ELISA Kit (Affimetrix, eBioscience, Austria).

Визначення TGF β 1 у супернатанті і сироватці крові проводили за допомогою антитіл до TGF β 1. Для цього досліджувані та контрольні зразки інкубувались у лунках з імобілізованими антитілами. Потім вносили антитіла, кон'юговані з біотином проти антигену TGF β 1, далі додавали стрептавідин з пероксидазою хрому. Згодом вносили субстратний комплекс стрептавідин-HRP. Інтенсивність забарвлення була пропорційна концентрації TGF β 1 у супернатанті і сироватці крові. Визначення концентрації TGF β 1 проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм.

Кількісне визначення вчСРБ проводили за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи СРБ-ІФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Росія).

Визначення вчСРБ у сироватці крові проводили за допомогою антитіл. Для цього досліджувані та контрольні зразки інкубувались у лунках з іммобілізованими антитілами, куди вносили кон'югат моноклональних антитіл до вчСРБ з пероксидазою хрому, а потім субстрат тетраметилбензидина плюс. Інтенсивність забарвлення була пропорційна концентрації вчСРБ у сироватці крові. Визначення концентрації вчСРБ проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм.

Результати реєстрували на мікропланшетному аналізаторі LabLine-026.

Статистична обробка даних

Для статистичної обробки даних використовували програми STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA) та GraphPad Prism 8.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). Дані представлені як середнє арифметичне (M) та його похибка (m).

Для перевірки нормальності розподілу даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Для визначення статистичної достовірності в середині групи використовували непараметричний критерій Вілкоксона. Для визначення статистичної достовірності між групами використовували параметричний t-критерій Ст'юдента та непараметричний U критерій Манна-Уїтні. Взаємоз'язки між показниками аналізували за кореляцією Спірмена. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

141. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей впливу підвищення маси тіла у молодому віці на якість життя. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(4(4)):390-4.

142. Боряк ХР. Визначення зв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з різною масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):108-13.

143. Vesnina LE, Boriak KhR, Sokolenko VM. Assessment of the dietary energy intake of young people with normal weight and overweight. Світ медицини та біології. 2020;3(73):27-32.

144. Boriak KhR, Vesnina LE. Relationship of the eating behavior features with anthropometric indicators and energy value of the diet in young people with normal weight and overweight. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(12(1)):2586-90.

145. Boriak KhR, Shlykova OA, Izmailova OV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Overweight in young people contributes to the expression of stat1 and stat6 genes in the peripheral blood monocytes, stimulated by IL-4. Проблеми екології та медицини. 2021;25(1-2):62-71.

РОЗДІЛ 3.

АНТРОПОМЕТРИЧНИЙ СТАТУС, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ХАРЧОВА ПОВЕДІНКА ТА ВІДПОВІДНІСТЬ КАЛОРІЙНОСТІ ДОБОВОГО РАЦІОНУ ПОТРЕБАМ В ЕНЕРГІЇ У ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ТА ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА

3.1. Антропометрична характеристика осіб досліджуваних груп з нормальною та підвищеною масою тіла

Антропометричні дослідження є кількісними вимірювання, які широко що використовуються для оцінки тіла людини. Основними елементами антропометрії є зріст, вага, індекс маси тіла, окружність талії, стегон, кінцівок та товщина шкірних складок. Важливість вимірювань визначається використанням їх як діагностичного критерію при підвищенні маси тіла та ожирінні, відображенням ризику розвитку цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, гіпертонії та інших [146].

На першому етапі на основі проведених антропометричних вимірювань досліджених осіб було розраховано ІМТ та сформовано дві групи. До контрольної групи увійшли 22 юнака та 22 дівчини з ІМТ 18,50-24,99 кг/м², до групи з підвищеною масою тіла 20 юнаків та 20 дівчат з ІМТ 25,00-29,99 кг/м². При оцінці показників групи були додатково розділені за статтю.

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла визначені достовірні відмінності показників маси тіла на 26,85%, ІМТ на 25,13%, ОТ на 17,52%, ОС на 11,65%, співвідношення ОТ/ОС на 5,0%, що були більшими у порівнянні з контрольною групою (табл. 3.1.1).

У жінок з підвищеною масою тіла також спостерігалось достовірне збільшення показників маси тіла на 23,53%, ІМТ на 25,66%, ОТ на 16,67%, ОС на 11,60% у порівнянні з даними контрольної групи.

Таблиця 3.1.1

Антропометричні показники досліджуваних осіб (M±m)

Показники	Чоловіки		Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Вік, роки	19,50 ± 0,34	19,93 ± 0,44	19,27 ± 0,32	19,25 ± 0,34
Зріст, м	1,77 ± 0,01	1,78 ± 0,01	1,69 ± 0,01	1,67 ± 0,01
Маса тіла, кг	68,31 ± 1,71	86,65 ± 1,24*	62,09 ± 1,00	76,70 ± 1,60*
ІМТ, кг/м ²	21,65 ± 0,32	27,09 ± 0,28*	21,71 ± 0,19	27,28 ± 0,23*
ОТ, см	75,90 ± 1,19	89,20 ± 0,83*	69,90 ± 0,70	81,55 ± 0,93*
ОС, см	94,18 ± 0,95	105,15 ± 0,92*	96,59 ± 1,00	107,80 ± 0,97*
Співвідношення ОТ/ОС	0,80 ± 0,01	0,84 ± 0,01*	0,72 ± 0,01	0,75 ± 0,01

Примітка: тут та далі у таблицях 3.1.2 - 3.1.3

* - $p < 0,05$ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

ІМТ, який використовується для оцінки підвищеної маси тіла та ожиріння серед дорослих, корелює з вмістом жирової тканини [147].

Для визначення відсотку жирової маси тіла був використаний метод каліперометрії, який проводили з визначенням суми трьох складок [116].

Оцінка даних каліперометрії у осіб чоловічої статі показала наявність достовірних відмінностей за всіма досліджуваними показниками. Товщина шкірної складки на животі біля пупка у осіб із підвищеною масою тіла була на 131,66%, складки на грудях на 96,67%, складки на середині стегна позаду на 63,07% більші, ніж у осіб групи контролю ($p < 0,05$). Показник суми трьох складок S3 достовірно був більше на 89,40%, показник %ЖМТ на 93,73% більше у порівнянні з контрольною групою (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Показники каліперометрії осіб чоловічої статі ($M \pm m$)

Показники	Чоловіки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Складка на животі біля пупка, мм	10,36 ± 0,63	24,00 ± 1,14*
Складка на грудях, мм	10,22 ± 0,60	20,10 ± 1,36*
Складка на середині стегна позаду, мм	18,09 ± 0,77	29,50 ± 1,11*
Сума складок S3, мм	38,86 ± 1,07	73,60 ± 3,29*
ЖМТ, %	10,53 ± 0,31	20,40 ± 0,84*

У жінок із підвищеною масою тіла показники товщини складки на задній поверхні плеча на 53,45%, тазово-клубової складки на 53,23%, складки на середині стегна позаду на 38,46% були достовірно більшими, ніж у осіб контрольної групи (табл. 3.1.3).

Також сума трьох складок S3 була більшою на 47,06%, показник %ЖМТ на 37,26% більшим у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 3.1.3

Показники каліперометрії осіб жіночої статі (M±m)

Показники	Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Складка на задній поверхні плеча, мм	15,90 ± 0,51	24,40 ± 0,68*
Тазово-клубова складка, мм	13,90 ± 0,53	21,30 ± 0,95*
Складка на середині стегна позаду, мм	21,45 ± 0,44	29,70 ± 0,88*
Сума складок S3, мм	51,27 ± 1,03	75,40 ± 1,85*
ЖМТ, %	20,56 ± 0,35	28,22 ± 0,55*

Таким чином, отримані результати виявили достовірно вищі значення антропометричних показників у чоловіків та жінок з підвищеною масою тіла у порівнянні з контрольною групою. Дані каліперометрії також були достовірно вищими у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

3.2. Визначення функціональних показників серцево-судинної системи та вегетативної регуляції у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла

Вимірювання антропометричних показників також є необхідним для оцінки кардіологічного ризику, оскільки показано, що структура розподілу жиру має великий вплив на кардіометаболічний ризик [148, 149].

Для оцінки стану серцево-судинної системи та вегетативної регуляції було проведено визначення функціональних показників у спокої та після проби з фізичним навантаженням.

У чоловіків з підвищеною масою тіла дослідження, проведене у стані спокою свідчить про достовірне підвищення ЧСС на 14,43%, САТ на 12,86%, ДАТ на 7,77% порівняно з показниками чоловіків з нормальною масою тіла (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Показники роботи серцево-судинної системи осіб чоловічої статі (M±m)

Показники	Чоловіки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
ЧСС в спокої, хв ⁻¹	67,68 ± 1,02	77,45 ± 5,31*
ЧСС після проби, хв ⁻¹	97,09 ± 2,29**	119,65 ± 10,11*,**
САТ в спокої, мм рт.ст.	104,77 ± 1,75	118,25 ± 12,27*
САТ після проби, мм рт.ст.	115,90 ± 1,66**	133,50 ± 10,52*,**

Продовження Таблиці 3.2.1

ДАТ в спокої, мм рт.ст.	$67,27 \pm 1,34$	$72,50 \pm 8,50^*$
ДАТ після проби, мм рт.ст.	$67,72 \pm 1,46$	$76,75 \pm 8,31^*$

Примітка: тут та далі у таблицях 3.2.2 - 3.2.3

* - $p < 0,05$ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла,

** - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками серцево-судинної системи в стані спокою.

Після проби з фізичним навантаженням у чоловіків з нормальною масою тіла були отримані наступні дані: збільшення ЧСС на 43,45%, САТ на 10,62% порівняно з показниками в стані спокою.

У чоловіків з підвищеною масою тіла після проби показники ЧСС на 54,48%, САТ на 12,89% були більшими порівняно з показниками серцево-судинної системи в стані спокою (табл. 3.2.1).

При порівнянні показників серцево-судинної системи після проби виявлено, що у чоловіків з підвищеною масою тіла ЧСС на 23,23%, САТ на 15,18%, ДАТ на 13,33% після проби були більшими порівняно з чоловіками з нормальною масою тіла.

У жінок з підвищеною масою тіла показник ЧСС в стані спокою на 9,34% був достовірно більшим порівняно з жінками з нормальною масою тіла (табл. 3.2.2).

Після проби з фізичним навантаженням у жінок з нормальною масою тіла ЧСС на 38,12%, САТ на 9,46% були достовірно більшими у порівнянні з відповідними показниками в стані спокою.

Таблиця 3.2.2

Показники роботи серцево-судинної системи осіб жіночої статі (M±m)

Показники	Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
ЧСС в спокої, хв ⁻¹	67,13 ± 1,14	73,40 ± 1,50*
ЧСС після проби, хв ⁻¹	92,72 ± 1,24**	110,35 ± 2,69*,**
САТ в спокої, мм рт.ст.	100,90 ± 1,85	105,75 ± 2,21
САТ після проби, мм рт.ст.	110,45 ± 1,91**	121,75 ± 2,18*,**
ДАТ в спокої, мм рт.ст.	64,09 ± 1,07	67,00 ± 1,46
ДАТ після проби, мм рт.ст.	65,68 ± 1,05	71,50 ± 1,40

У жінок з підвищеною масою тіла після проби ЧСС на 50,34%, САТ на 15,13% були більшими порівняно з показниками серцево-судинної системи в стані спокою. При порівнянні з жінками з нормальною масою після проби у жінок з підвищеною масою тіла ЧСС на 19,01%, САТ на 10,23% були більшими (табл. 3.2.2).

За результатами визначення вегетативного індекса Кердо встановлено, що у чоловіків і жінок з нормальною і підвищеною масою тіла в стані спокою спостерігається врівноваженість симпатичних і парасимпатичних впливів від – 15 до +15 (табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

Показники вегетативного індекса Кердо ($M \pm m$)

Показники	Чоловіки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Індекс Кердо в спокої, у.о.	0,07 ± 2,62	6,43 ± 1,87*
Індекс Кердо після проби, у.о.	29,49 ± 2,20**	35,58 ± 7,40*,**
	Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Індекс Кердо в спокої, у.о.	4,05 ± 2,06	8,12 ± 2,44
Індекс Кердо після проби, у.о.	28,98 ± 1,28**	34,49 ± 2,04*,**

Примітка:

* - $p < 0,05$ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла,

** - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками індекса Кердо в стані спокою.

Після проби з дозованим фізичним навантаженням у чоловіків і жінок з підвищеною масою тіла виявлена виражена симпатикотонія ($\geq +31$). Індекс Кердо у чоловіків з підвищеною масою тіла на 29,65% був більшим порівняно з чоловіками з нормальною масою ($p < 0,05$).

У жінок з підвищеною масою тіла індекс Кердо після проби на 19,01% був більшим, ніж у жінок з нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз визначив наявність взаємозв'язків антропометричних показників із показниками серцево-судинної системи осіб з нормальною і підвищеною масою тіла.

У осіб чоловічої статі з нормальною масою тіла визначено формування позитивних зв'язків середньої сили між показниками маси тіла і ДАТ в спокої ($r = 0,488$, $p < 0,05$), ІМТ і ДАТ в спокої ($r = 0,501$, $p < 0,05$), ОТ і ЧСС після проби ($r = 0,558$, $p < 0,05$), % ЖМТ і ЧСС в спокої ($r = 0,483$, $p < 0,05$), % ЖМТ і ЧСС після проби ($r = 0,430$, $p < 0,05$) (табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками і показниками серцево-судинної системи у чоловіків з нормальною масою тіла

Показники	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, См	ОТ/ОС	%ЖМТ
ЧСС в спокої, хв ⁻¹	0,022	0,198	0,217	0,419	0,242	0,289	0,483*
ЧСС після проби, хв ⁻¹	0,260	0,391	0,380	0,558*	0,384	0,349	0,430*
САТ в спокої, мм рт.ст.	0,279	0,403	0,354	0,119	0,300	-0,066	0,322
САТ після проби, мм рт.ст.	0,032	0,238	0,221	0,062	0,165	-0,072	0,028
ДАТ в спокої, мм рт.ст.	0,274	0,488*	0,501*	0,344	0,3097	0,190	0,395

Продовження Таблиці 3.2.4

ДАТ після проби, мм рт.ст.	0,121	0,315	0,291	0,153	0,248	0,007	0,107
Індекс Кердо в спокої	0,021	-0,034	-0,009	0,244	0,0545	0,245	0,268
Індекс Кердо після проби	0,100	0,0471	0,074	0,301	0,116	0,259	0,272

Примітка: тут та далі у таблицях 3.2.5 - 3.2.7

* - значення коефіцієнту кореляції достовірно, $p < 0,05$.

У жінок з нормальною масою тіла визначено формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між показниками зросту і САТ в спокої ($r = 0,479$, $p < 0,05$), зросту і САТ після проби ($r = 0,611$, $p < 0,05$), зросту і ДАТ після проби ($r = 0,488$, $p < 0,05$), а також негативний кореляційний зв'язок між показниками зросту та індекса Кердо після проби ($r = -0,553$, $p < 0,05$) (табл. 3.2.5).

Таблиця 3.2.5

Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками і показниками серцево-судинної системи у жінок з нормальною масою тіла

Показники	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	ОТ, см	ОС, См	ОТ/ОС	%ЖМТ
ЧСС в спокої, хв^{-1}	-0,035	0,197	0,317	0,042	0,241	-0,251	0,125

Продовження Таблиці 3.2.5

ЧСС після проби, хв ⁻¹	-0,117	0,290	0,620*	0,324	0,366	-0,105	0,393
САТ в спокої, мм рт.ст.	0,479*	0,305	-0,124	-0,156	-0,066	-0,273	-0,115
САТ після проби, мм рт.ст.	0,611*	0,523*	0,007	0,043	0,124	-0,244	0,118
ДАТ в спокої, мм рт.ст.	0,344	0,257	-0,109	0,022	-0,058	-0,014	-0,051
ДАТ після проби, мм рт.ст.	0,488*	0,303	-0,030	0,042	0,030	-0,070	0,129
Індекс Кердо в спокої	-0,240	-0,030	0,299	-0,021	0,201	-0,196	0,092
Індекс Кердо після проби	-0,553*	-0,094	0,486*	0,225	0,212	0,041	0,174

Виявлені зв'язки між показниками маси тіла і САТ після проби ($r = 0,523$, $p < 0,05$), ІМТ і ЧСС після проби ($r = 0,620$, $p < 0,05$), ІМТ та індекса Кердо після проби ($r = 0,486$, $p < 0,05$) (табл. 3.2.5).

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла визначені негативні зв'язки середньої сили між показниками зросту і ЧСС в спокої ($r = -0,480$, $p < 0,05$), позитивні зв'язки високої і середньої сили між показниками ІМТ і ЧСС

після проби ($r = 0,810$, $p < 0,05$), ІМТ та індекса Кердо після проби ($r = 0,494$, $p < 0,05$), ОТ і ЧСС після проби ($r = 0,516$, $p < 0,05$), ОС і ЧСС після проби ($r = 0,448$, $p < 0,05$) (табл. 3.2.6).

Таблиця 3.2.6

Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками і показниками серцево-судинної системи у чоловіків з підвищеною масою тіла

Показники	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, См	ОТ/ОС	%ЖМТ
ЧСС в спокої, хв ⁻¹	-0,480*	-0,173	0,316	0,191	0,061	0,195	0,223
ЧСС після проби, хв ⁻¹	-0,322	0,326	0,810*	0,516*	0,448*	0,180	0,205
САТ в спокої, мм рт.ст.	-0,322	-0,155	0,196	0,048	0,228	-0,108	0,336
САТ після проби, мм рт.ст.	-0,003	0,084	0,169	0,257	0,289	0,037	0,176
ДАТ в спокої, мм рт.ст.	-0,399	-0,228	0,223	-0,037	0,041	-0,037	0,173
ДАТ після проби, мм рт.ст.	-0,164	-0,049	0,169	0,232	0,128	0,177	0,174
Індекс Кердо в спокої	0,153	0,131	-0,079	0,144	-0,011	0,173	-0,064

Продовження Таблиці 3.2.6

Індекс Кердо після проби	-0,151	0,244	0,494*	0,122	0,309	-0,132	0,056
--------------------------	--------	-------	--------	-------	-------	--------	-------

У осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла визначені позитивні зв'язки середньої сили між показниками маси тіла і ЧСС після проби ($r = 0,547$, $p < 0,05$), маси тіла і індекса Кердо після проби ($r = 0,517$, $p < 0,05$), ІМТ і ЧСС в спокої ($r = 0,457$, $p < 0,05$), ІМТ і ЧСС після проби ($r = 0,713$, $p < 0,05$), ІМТ і САТ після проби ($r = 0,446$, $p < 0,05$), ІМТ і індекса Кердо після проби ($r = 0,540$, $p < 0,05$) (табл. 3.2.7).

Таблиця 3.2.7

Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками і показниками серцево-судинної системи у жінок з підвищеною масою тіла

Показники	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, См	ОТ/ОС	%ЖМТ
ЧСС в спокої, хв ⁻¹	0,204	0,390	0,457*	0,272	0,480*	-0,062	-0,086
ЧСС після проби, хв ⁻¹	0,290	0,547*	0,713*	0,577*	0,599*	0,136	0,296
САТ в спокої, мм рт.ст.	-0,001	0,190	0,438	0,233	0,185	0,091	0,299
САТ після проби, мм рт.ст.	0,005	0,216	0,446*	0,323	0,225	0,161	0,316

Продовження Таблиці 3.2.7

ДАТ в спокої, мм рт.ст.	-0,060	-0,020	-0,055	-0,254	0,047	-0,255	-0,260
ДАТ після проби, мм рт.ст.	-0,140	-0,050	-0,006	-0,372	0,042	-0,393	-0,089
Індекс Кердо в спокої	0,248	0,347	0,409	0,450*	0,332	0,178	0,192
Індекс Кердо після проби	0,397	0,517*	0,540*	0,694*	0,503*	0,319	0,339

Також виявлені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між показниками ОТ і ЧСС після проби ($r = 0,577$, $p < 0,05$), ОТ і індекса Кердо в спокої ($r = 0,450$, $p < 0,05$), ОТ і індекса Кердо після проби ($r = 0,694$, $p < 0,05$), ОС і ЧСС в спокої ($r = 0,480$, $p < 0,05$), ОС і ЧСС після проби ($r = 0,599$, $p < 0,05$), ОС і індекса Кердо після проби ($r = 0,503$, $p < 0,05$) (табл. 3.2.7).

Отримані дані свідчать про формування переважно позитивних кореляційних зв'язків між антропометричними показниками, показниками серцево-судинної системи та вегетативної регуляції у чоловіків і жінок обох груп. У осіб з підвищеною масою тіла визначено формування більшої кількості кореляційних зв'язків високої і середньої сили у порівнянні з контрольною групою, особливо між ІМТ, показниками серцево-судинної системи та вегетативним індексом Кердо після проби.

3.3. Визначення показників якості життя у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла

Значне зростання кількості осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням стимулює дослідження їх наслідків для загального стану здоров'я та якості життя. Дані досліджень свідчать, що особи з підвищеною масою тіла можуть відчувати значні зміни якості життя, причому більшість порушень пов'язані зі ступенем збільшення маси і ожиріння [150]

Нами був використаний опитувальник SF-36, який надає можливість визначити соціальне, психічне та фізичне самопочуття людини [125].

За даними опитування у чоловіків з підвищеною масою тіла визначено достовірне зниження показників фізичного функціонування на 8,60%, рольового фізичного функціонування на 27,09%, інтенсивності болю на 7,48%, загального стану здоров'я на 13,57% у порівнянні з особами з нормальною масою тіла (табл. 3.3.1).

Отримані результати свідчать, що у чоловіків з підвищеною масою тіла спостерігається зменшення фізичної активності, виконання менших об'ємів повсякденних обов'язків та в цілому обмеження життєдіяльності.

Таблиця 3.3.1

Показники якості життя за даними опитувальника SF-36 у осіб досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Чоловіки		Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Фізичне функціонування, PF	99,31 ± 0,37	90,75 ± 2,12*	94,09 ± 1,45	85,75 ± 2,52*

Продовження Таблиці 3.3.1

Рольове фізичне функціонування, RP	97,72 ± 1,56	71,25 ± 6,60*	72,72 ± 7,15	71,25 ± 4,54
Шкала болю, BP	92,09 ± 2,63	85,2 ± 3,21*	79,54 ± 4,31	69,65 ± 5,01*
Загальне здоров'я, GH	76,36 ± 3,54	66,00 ± 3,03*	79,40 ± 2,72	72,95 ± 3,12*
Життєздатність, VT	67,59 ± 3,27	64,25 ± 3,73	69,09 ± 2,51	54,25 ± 3,57*
Соціальне функціонування, SF	86,93 ± 3,12	84,48 ± 3,11	84,09 ± 3,30	63,10 ± 3,68*
Рольове емоційне функціонування, RE	87,87 ± 4,12	56,66 ± 8,05*	78,78 ± 5,61	56,66 ± 6,80*
Психічне здоров'я, MH	78,18 ± 2,93	65,20 ± 3,48*	71,63 ± 3,24	61,80 ± 3,48*
Фізичний компонент здоров'я, PH	56,48 ± 0,51	54,31 ± 1,60	52,79 ± 1,40	51,15 ± 1,34
Психічний компонент здоров'я, MH	50,08 ± 1,37	44,17 ± 1,96	48,89 ± 1,88	40,49 ± 1,44*

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Також визначено достовірне зниження показника рольового емоційного функціонування на 35,52% та показника психічного здоров'я на 16,61% у порівнянні з контрольною групою.

У осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла отримані дані свідчать про достовірне зниження показників фізичного функціонування на 8,86%, інтенсивності болю на 12,43%, загального стану здоров'я на 8,12% у порівнянні з даними групи контролю (табл. 3.3.1).

Визначення показників, які входять до психічного компоненту здоров'я показало достовірне зниження життєвої активності на 21,50%, зниження показників соціального функціонування на 24,96%, рольового емоційного функціонування на 28,08%, психічного здоров'я на 13,72% у порівнянні з контрольною групою. Показник психічного компоненту здоров'я був знижений на 17,19% у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Отримані дані осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла також свідчать про зниження життєвої активності, підвищення стомлюваності, зменшення толерантності до фізичних навантажень у порівнянні з контрольною групою.

Результати жінок групи з підвищеною масою тіла відображають зниження задоволеності соціальною активністю, можливим обмеженням соціальних контактів, що може призводити до недостатності спілкування та проведення часу з близькими людьми або друзями.

У чоловіків і жінок з підвищеною масою тіла виявлене достовірне зниження показників рольового емоційного функціонування та показника психічного здоров'я, що свідчить про вплив емоціонального стану на виконання повсякденної діяльності, роботи або навчання.

Для визначення взаємозв'язків між показниками антропометричних досліджень та даними якості життя проведено кореляційний аналіз (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками і показниками якості життя у чоловіків з нормальною масою тіла

Показники	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, см	ОТ/ОС	ЖМТ, %
Фізичне функціонування, PF	0,241	0,198	0,104	0,200	0,125	0,094	0,230
Рольове фізичне функціонування, RP	0,200	-0,012	-0,199	0,252	0,037	0,250	-0,037
Шкала болю, BP	-0,251	-0,187	-0,112	-0,099	-0,241	-0,034	0,173
Загальне здоров'я, GH	0,597*	0,624*	0,527*	0,404	0,694*	-0,084	0,283
Життєздатність, VT	-0,176	-0,231	-0,192	-0,170	-0,154	-0,204	0,075
Соціальне функціонування, SF	-0,432 *	-0,218	-0,161	-0,035	-0,119	-0,111	0,097
Рольове емоційне функціонування, RE	-0,195	-0,179	-0,189	-0,142	-0,153	-0,104	-0,036
Психічне здоров'я, MH	-0,106	0,001	0,073	0,043	0,119	-0,211	0,188

Продовження Таблиці 3.3.2

Фізичний компонент здоров'я, РН	0,556*	0,483*	0,359	0,434*	0,418	0,216	0,364
Психічний компонент здоров'я, МН	-0,171	-0,019	0,018	0,013	0,073	-0,203	0,188

Примітка: тут та далі у таблицях 3.3.3-3.3.5

* - значення коефіцієнту кореляції достовірно, $p < 0,05$.

У осіб контрольної групи чоловічої статі визначено формування позитивних зв'язків середньої сили між показником загального стану здоров'я та зростом ($r = 0,597$, $p < 0,05$), масою тіла ($r = 0,624$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,527$, $p < 0,05$), ОС ($r = 0,694$, $p < 0,05$).

Також відмічений негативний кореляційний зв'язок між показником соціального функціонування та зростом ($r = -0,432$, $p < 0,05$), позитивні кореляційні зв'язки між показником фізичного компоненту здоров'я та зростом ($r = 0,556$, $p < 0,05$), масою тіла ($r = 0,483$, $p < 0,05$) і ОТ ($r = 0,434$, $p < 0,05$).

У чоловіків контрольної групи отримані дані вказують в цілому на достатній рівень задоволеності станом здоров'я та його позитивну оцінку.

У осіб контрольної групи жіночої статі були визначені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між показниками фізичного функціонування та ОТ ($r = 0,459$, $p < 0,05$), соціального функціонування та зросту ($r = 0,472$, $p < 0,05$), що свідчить про забезпеченість достатнього рівня фізичної активності та задоволеності рівнем соціальної активності (табл. 3.3.3).

Таблиця 3.3.3

**Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками і показниками
якості життя у жінок з нормальною масою тіла**

Показники	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, см	ОТ/ОС	ЖМТ, %
Фізичне функціонування, RF	0,113	0,149	0,133	0,459*	0,140	0,311	0,233
Рольове фізичне функціонування, RP	0,060	0,025	0,013	0,214	0,020	0,214	0,086
Шкала болю, BP	0,148	0,007	-0,193	-0,073	-0,032	-0,094	-0,005
Загальне здоров'я, GH	0,010	-0,140	-0,230	-0,082	0,025	-0,164	-0,111
Життєздатність, VT	0,365	0,096	-0,350	-0,015	0,016	-0,093	0,113
Соціальне функціонування, SF	0,472*	0,374	-0,187	0,343	0,376	-0,055	0,151
Рольове емоційне функціонування, RE	0,040	0,056	0,001	0,173	0,001	0,138	0,252
Психічне здоров'я, MH	-0,096	-0,102	0,014	0,091	0,009	0,076	-0,107

Продовження Таблиці 3.3.3

Фізичний компонент здоров'я, РН	0,236	-0,085	-0,526 *	-0,139	0,001	-0,143	-0,019
Психічний компонент здоров'я, МН	0,326	0,086	-0,365	0,005	0,093	-0,121	0,104

Негативний кореляційний зв'язок помірної сили виявлений між фізичним компонентом здоров'я і ІМТ ($r = 0,526$, $p < 0,05$).

За даними кореляційного аналізу в групі осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла визначені негативні зв'язки між показниками співвідношення ОТ/ОС і фізичного функціонування ($r = -0,546$, $p < 0,05$) та соціального функціонування ($r = -0,482$, $p < 0,05$), між показником %ЖМТ і показниками життєздатності ($r = -0,583$, $p < 0,05$) та психічного здоров'я ($r = -0,472$, $p < 0,05$) (табл. 3.3.4).

Таблиця 3.3.4

Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками і показниками якості життя у чоловіків з підвищеною масою тіла

Показники	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, см	ОТ/ОС	ЖМТ, %
Фізичне функціонування, РН	0,050	0,256	0,268	-0,200	0,429	-0,546*	-0,086
Рольове фізичне функціонування, РН	0,015	0,136	0,168	-0,128	0,033	-0,10	0,141
Шкала болю, ВР	0,046	0,134	0,121	-0,330	0,009	-0,266	-0,345

Продовження Таблиці 3.3.4

Загальне здоров'я, GH	0,209	0,073	-0,079	-0,192	-0,072	-0,146	-0,222
Життєздатність, VT	-0,125	-0,084	0,042	-0,225	0,083	-0,304	-0,583*
Соціальне функціонування, SF	0,090	0,117	0,055	-0,372	0,219	-0,482*	-0,165
Рольове емоційне функціонування, RE	-0,177	-0,196	-0,068	-0,348	-0,068	-0,289	-0,083
Психічне здоров'я, MH	0,011	0,171	0,185	0,143	0,276	-0,062	-0,472*
Фізичний компонент здоров'я, PH	0,326	0,372	0,101	-0,112	-0,019	-0,075	-0,057
Психічний компонент здоров'я, MH	-0,286	-0,181	0,037	-0,163	0,072	-0,205	-0,358

У осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла були зареєстровані негативні зв'язки середньої сили між показниками маси тіла і рольового фізичного функціонування ($r = -0,565$, $p < 0,05$), ІМТ та рольового фізичного функціонування ($r = -0,528$, $p < 0,05$) (табл. 3.3.5).

Таблиця 3.3.5

Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками і показниками якості життя у жінок з підвищеною масою тіла

Показники	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, см	ОТ/О С	ЖМТ, %
Фізичне функціонування, РР	-0,104	-0,198	-0,140	-0,206	-0,071	-0,051	-0,080
Рольове фізичне функціонування, РР	-0,283	-0,565*	-0,528 *	-0,286	-0,431	0,098	-0,163
Шкала болю, ВР	-0,212	-0,183	-0,135	-0,154	-0,097	-0,204	-0,172
Загальне здоров'я, GH	0,131	0,198	0,107	0,100	0,343	-0,219	0,021
Життєздатність, VT	-0,138	0,064	0,303	-0,007	0,075	0,015	-0,072
Соціальне функціонування, SF	-0,358	-0,383	-0,041	-0,235	-0,309	0,109	-0,123
Рольове емоційне функціонування, RE	0,021	-0,049	-0,034	0,282	0,040	0,291	0,297
Психічне здоров'я, MH	-0,114	0,073	0,320	0,139	0,0003	0,229	-0,288

Продовження Таблиці 3.3.5

Фізичний компонент здоров'я, РН	-0,263	-0,304	-0,206	-0,330	-0,157	-0,266	-0,096
Психічний компонент здоров'я, МН	-0,130	0,019	0,279	0,239	0,062	0,296	0,047

Результати кореляційного аналізу свідчать, що збільшення антропометричних показників у чоловіків з підвищеною масою тіла негативно впливає на загальну фізичну і життєву активність респондентів, сприяє підвищеній втомлюваності, зниженню соціальної активності у порівнянні з особами контрольної групи. У жінок з підвищеною масою тіла виконання повсякденної діяльності може обмежуватись фізичним станом.

3.4. Визначення особливостей харчової поведінки у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла

Дослідження останніх років визначили прямий зв'язок між порушенням харчової поведінки та змінами харчування, що в подальшому призводять до енергетичного дисбалансу між калоріями, які споживає та витрачає людина, та стають одним із провідних факторів формування підвищення маси тіла і ожиріння, а також можуть призводити до метаболічного синдрому і розвитку супутньої патології [151]. За даними досліджень, що проводились ВООЗ, в останні десятиліття спостерігається постійне зростання хронічних неінфекційних хвороб, зумовлених різноманітними порушеннями харчової поведінки та харчового статусу [152].

За результатами опитування з використанням Голландського опитувальника DEBQ, зміни харчової поведінки в контрольній групі

спостерігались у 35 (79,55%) осіб із 44 опитувальних і у 36 (90%) із 40 осіб з підвищеною масою тіла.

Визначено, що у чоловіків з нормальною масою тіла зміни харчової поведінки за обмежувальним типом спостерігались у 9 (40,91%) осіб, за емоційним і екстернальним типами у 4 (18,18%) осіб. Поєднання емоційного та екстернального типів харчової поведінки визначені у 2 (9,1%) осіб.

У жінок з нормальною масою тіла зміни харчової поведінки за обмежувальним типом були виявлені у 12 осіб (54,55%), за емоційним типом у 10 осіб (45,45%), за екстернальним - у 5 (22,73%). Поєднання обмежувального та емоційного типів харчової поведінки виявлено у 3 (13,64%) осіб, емоційного та екстернального у 5 (22,73%) осіб.

У чоловіків з підвищеною масою тіла зміни харчової поведінки за обмежувальним типом було виявлено у 2 (10%) осіб, за емоційним типом у 10 (50%) та за екстернальним - у 19 (95%) осіб. Поєднання обмежувального та екстернального типів харчової поведінки спостерігалось у 2 (10%) осіб, емоційного та екстернального у 10 (50%) осіб.

У жінок з підвищеною масою тіла зміни харчової поведінки за емоційним типом визначались у 18 (90%) осіб, за екстернальним - у 16 (80%). Поєднання емоційного та екстернального типів харчової поведінки виявлено у 15 (75%) осіб.

При порівняльній оцінці отриманих результатів опитувальника DEBQ визначено, що у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла показники емоційного типу харчової поведінки на 15,72%, екстернального типу на 21,24% були більшими показників чоловіків з нормальною масою тіла ($p < 0,05$) (табл. 3.4.1).

Таблиця 3.4.1

Структура харчової поведінки за опитувальником DEBQ ($M \pm m$)

Показники	Чоловіки		Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Обмежувальний тип харчової поведінки, бали	2,35 ± 0,21	1,86 ± 0,44	2,58 ± 0,46	2,00 ± 0,14
Емоційний тип харчової поведінки, бали	1,59 ± 0,37	1,84 ± 0,41*	1,84 ± 0,33	2,41 ± 0,22*
Екстернальний тип харчової поведінки, бали	2,59 ± 0,21	3,14 ± 0,29*	2,54 ± 0,22	3,12 ± 0,26*

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

У жінок з підвищеною масою тіла показник емоційного типу харчової поведінки на 30,98% та показник екстернального типу харчової поведінки на 22,83% були більшими порівняно з показниками жінок з нормальною масою ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що у осіб з нормальною масою тіла обох статей переважав обмежувальний тип харчової поведінки. У осіб з підвищеною масою тіла обох статей виявлені переважно екстернальний і емоційний типи порушень у порівнянні з особами з нормальною масою.

Для визначення взаємозв'язків особливостей харчової поведінки з антропометричними показниками було проведено кореляційний аналіз.

У осіб чоловічої статі з нормальною масою тіла визначено формування негативних зв'язків середньої і високої сили між показниками обмежувального типу харчової поведінки та масою тіла ($r = -0,715$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = -0,511$, $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,735$, $p < 0,05$), ОС ($r = -0,563$, $p < 0,05$), %ЖМТ ($r = -0,672$, $p < 0,05$) (табл. 3.4.2).

Таблиця 3.4.2

Кореляційні зв'язки між показниками харчової поведінки і антропометричними показниками у чоловіків з нормальною масою тіла

Показники	Показники Голландського опитувальника харчової поведінки DEBQ		
	Обмежувальний тип харчової поведінки	Емоційний тип харчової поведінки	Екстернальний тип харчової поведінки
Зріст, м	-0,499*	0,303	0,392
Маса тіла, кг	-0,715*	0,623*	0,603*
ІМТ, кг/м ²	-0,511*	0,435*	0,451*
ОТ, см	-0,735*	0,678*	0,651*
ОС, см	-0,563*	0,456*	0,515*
Співвідношення ОТ/ОС	-0,361	0,255	0,297
ЖМТ, %	-0,672*	0,279	0,251

Примітка: тут та далі у таблицях 3.4.3 - 3.4.5

* - значення коефіцієнту кореляції достовірно, $p < 0,05$.

Також виявлено формування позитивних зв'язків середньої сили між показниками емоційного типу харчової поведінки та масою тіла ($r = 0,623$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,435$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,678$, $p < 0,05$), ОС ($r = 0,456$, $p < 0,05$).

Визначено формування позитивних зв'язків середньої сили між показниками екстернального типу харчової поведінки та масою тіла ($r = 0,603$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,451$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,651$, $p < 0,05$), а також ОС ($r = 0,515$, $p < 0,05$).

У жінок з нормальною масою тіла визначено формування негативних зв'язків середньої сили між показниками обмежувального типу харчової поведінки та ІМТ ($r = -0,508$, $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,540$, $p < 0,05$) (табл. 3.4.3).

Таблиця 3.4.3

Кореляційні зв'язки між показниками харчової поведінки і антропометричними показниками у жінок з нормальною масою тіла

Показники	Показники Голландського опитувальника харчової поведінки DEBQ		
	Обмежувальний тип харчової поведінки	Емоційний тип харчової поведінки	Екстернальний тип харчової поведінки
Зріст, м	-0,022	0,117	0,107
Маса тіла, кг	-0,317	0,493*	0,508*
ІМТ, кг/м ²	-0,508*	0,504*	0,536*
ОТ, см	-0,540*	0,437*	0,634*
ОС, см	-0,185	0,311	0,334

Продовження Таблиці 3.4.3

Співвідношення ОТ/ОС	-0,349	0,098	0,256
ЖМТ, %	-0,277	0,428*	0,473*

Також виявлено формування позитивних зв'язків середньої сили між показниками емоційного типу харчової поведінки та масою тіла ($r = 0,493$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,504$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,437$, $p < 0,05$), %ЖМТ ($r = 0,428$, $p < 0,05$).

Визначено формування позитивних зв'язків середньої сили між показниками екстернального типу харчової поведінки та масою тіла ($r = 0,508$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,536$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,634$, $p < 0,05$), та %ЖМТ ($r = 0,473$, $p < 0,05$).

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла виявлено формування негативних кореляційних зв'язків середньої і високої сили між показниками обмежувального типу харчової поведінки та показниками маси тіла ($r = -0,598$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = -0,847$, $p < 0,05$), ОС ($r = -0,686$, $p < 0,05$) (табл. 3.4.4).

Таблиця 3.4.4

Кореляційні зв'язки між показниками харчової поведінки і антропометричними показниками у чоловіків з підвищеною масою тіла

Показники	Показники Голландського опитувальника харчової поведінки DEBQ		
	Обмежувальний тип харчової поведінки	Емоційний тип харчової поведінки	Екстернальний тип харчової поведінки
Зріст, м	0,002	-0,203	-0,258

Продовження Таблиці 3.4.4

Маса тіла, кг	-0,598*	0,273	0,447*
ІМТ, кг/м ²	-0,847*	0,676*	0,937*
ОТ, см	-0,277	0,461*	0,476*
ОС, см	-0,686*	0,293	0,634*
Співвідношення ОТ/ОС	0,305	0,210	-0,056
ЖМТ, %	0,115	0,280	0,164

Визначено формування позитивних зв'язків високої і середньої сили між показниками емоційного типу харчової поведінки та ІМТ ($r = 0,676$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,461$, $p < 0,05$) (табл. 3.4.4).

Виявлено формування позитивних зв'язків середньої і високої сили між показниками екстернального типу харчової поведінки та показниками маси тіла ($r = 0,447$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,937$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,476$, $p < 0,05$) та ОС ($r = 0,634$, $p < 0,05$).

У жінок з підвищеною масою тіла визначено формування негативних зв'язків середньої сили між показниками обмежувального типу харчової поведінки та маси тіла ($r = -0,556$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = -0,688$, $p < 0,05$) та ОС ($r = -0,686$, $p < 0,05$), позитивних зв'язків середньої сили між показниками емоційного типу харчової поведінки та ІМТ ($r = 0,555$, $p < 0,05$) (табл. 3.4.5).

Таблиця 3.4.5

Кореляційні зв'язки між показниками харчової поведінки і антропометричними показниками у жінок з підвищеною масою тіла

Показники	Дані Голландського опитувальника харчової поведінки DEBQ		
	Обмежувальний тип харчової поведінки	Емоційний тип харчової поведінки	Екстернальний тип харчової поведінки
Зріст, м	-0,226	-0,209	0,325
Маса тіла, кг	-0,556*	0,175	0,651*
ІМТ, кг/м ²	-0,688*	0,555*	0,674*
ОТ, см	-0,381	0,215	0,469*
ОС, см	-0,491*	0,300	0,620*
Співвідношення ОТ/ОС	0,001	-0,049	-0,015
ЖМТ, %	-0,423	0,312	0,332

Також визначено формування позитивних зв'язків середньої сили між показниками екстернального типу харчової поведінки та маси тіла ($r = 0,651$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,674$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,469$, $p < 0,05$) та ОС ($r = 0,620$, $p < 0,05$)

Таким чином, визначені зміни харчової поведінки у 79,55% осіб з нормальною масою та у 90% осіб з підвищеною масою тіла. За структурою порушень у осіб з нормальною масою тіла переважав обмежувальний тип

харчової поведінки, у осіб з підвищеною масою - екстернальний і емоційний типи харчової поведінки.

Визначення взаємозв'язків досліджуваних показників показало, що у осіб з нормальною масою тіла з переважанням обмежувального типу харчової поведінки формуються негативні зв'язки середньої і високої сили між цим показником та показниками маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС.

У осіб з підвищеною масою тіла обох статей, як і у осіб контрольної групи визначена подібна тенденція - формування негативних зв'язків середньої та високої сили у осіб чоловічої статі та середньої сили у осіб жіночої статі між показником обмежувального типу з антропометричними показниками.

Дослідження взаємозв'язків екстернального та емоційного типів харчової поведінки з показниками антропометрії визначило зв'язки позитивного спрямування. У осіб з нормальною масою тіла за наявності емоційного та екстернального типів харчової поведінки спостерігалось формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між цими та антропометричними показниками.

Слід відзначити формування позитивних зв'язків середньої сили між показниками емоційного та екстернального типів харчової поведінки та %ЖМТ у осіб жіночої статі з нормальною масою, у той час як для чоловіків цієї групи було характерним формування негативних зв'язків середньої сили між показниками обмежувального типу та %ЖМТ.

У осіб з підвищеною масою тіла чоловічої статі визначено формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між показниками емоційного типу харчової поведінки та середньої та високої сили між показником екстернального типу харчової поведінки і антропометричними показниками. Для осіб жіночої статі відмічені позитивні зв'язки середньої сили між показниками емоційного та екстернального типів харчової поведінки та антропометричними показниками.

3.5. Визначення відповідності калорійності добового раціону енергетичним потребам у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла

Харчування є невід'ємною основою нормальної життєдіяльності організму людини, один із найважливіших факторів, що впливає на фізичне, психічне та соціальне здоров'я. Баланс між спожитою та витраченою енергією є головною умовою нормальної маси тіла та енергетичного обміну, коли споживання відповідає потребам в поживних речовинах і енергії за складом, кількістю, обсягом фізичної активності. Та за останні десятиліття в світі все більше зростає проблема підвищення калорійності харчового раціону, особливо серед дітей і людей молодого віку [151, 153].

Нами були проаналізовані особливості харчування досліджених осіб, зокрема, загальна кількість їжі, вміст основних нутрієнтів – білків, жирів та вуглеводів. Визначена енергетична цінність харчового раціону та її відповідність потребам в залежності від маси тіла.

Оцінка кількості спожитої їжі проведена методом 24-годинного відтворення харчування із заповненням харчового щоденника за робочий та вихідний дні [129].

Встановлено, що у чоловіків з підвищеною масою тіла загальна маса спожитих продуктів в робочий день була достовірно більшою на 34,71%, у вихідний на 42,05% у порівнянні з контрольною групою. Енергетична цінність харчового раціону чоловіків з підвищеною масою у робочий день перевищувала показник контрольної групи на 45,79%, у вихідний на 56,26% (табл. 3.5.1).

Визначені відмінності за структурою харчування. У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла в робочий день відмічено споживання білків на 42,01%, жирів на 65,89%, вуглеводів на 31,92% вище у порівнянні з контрольною групою.

У вихідний день визначено підвищення споживання білків на 40,83%, жирів на 69,85%, вуглеводів на 43,03% у порівнянні з контрольною групою (табл. 3.5.1).

Таблиця 3.5.1

Характеристика добового раціону осіб чоловічої статі (M±m)

Показники	Чоловіки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Енергетична цінність, ккал, робочий день	2261,62 ± 69,82	3297,11 ± 89,04*
Білки, г, робочий день	84,17 ± 6,97	119,53 ± 9,95*
Жири, г, робочий день	91,67 ± 5,13	152,07 ± 9,06*
Вуглеводи, г, робочий день	277,64 ± 13,34	366,26 ± 17,70*
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	2465,42 ± 52,08	3852,36 ± 139,69*
Білки, г, вихідний день	88,26 ± 4,67	124,30 ± 10,59*
Жири, г, вихідний день	98,68 ± 5,90	167,61 ± 13,39*
Вуглеводи, г, вихідний день	308,84 ± 17,47	451,00 ± 21,28*

Примітка: тут та далі у таблицях 3.5.2-3.5.3

* - $p < 0,05$ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Загальна маса спожитих продуктів у жінок з підвищеною масою в робочий день була достовірно більшою на 25,77%, у вихідний на 17,10% у порівнянні з контрольною групою.

Енергетична цінність харчового раціону жінок цієї групи у робочий день перевищувала відповідний показник контрольної групи на 63,71%, у вихідний день на 60,29% (табл. 3.5.2).

Таблиця 3.5.2

Характеристика добового раціону осіб жіночої статі ($M \pm m$)

Показники	Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Енергетична цінність, ккал, робочий день	1270,73 ± 63,52	2080,34 ± 115,28*
Білки, г, робочий день	54,34 ± 4,60	82,70 ± 7,44*
Жири, г, робочий день	49,82 ± 4,23	84,90 ± 7,17*
Вуглеводи, г, робочий день	150,53 ± 11,30	244,99 ± 16,61*
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	1739,51 ± 97,89	2788,41 ± 163,58*
Білки, г, вихідний день	70,62 ± 5,67	91,46 ± 9,52*
Жири, г, вихідний день	70,28 ± 5,46	132,82 ± 11,56*
Вуглеводи, г, вихідний день	207,16 ± 16,04	296,98 ± 19,90*

У жінок з підвищеною масою тіла в робочий день визначено достовірно вище споживання білків на 52,19%, жирів на 70,41% і вуглеводів на 62,75% у порівнянні з контрольною групою.

У вихідний день підвищувалось споживання білків на 29,51%, жирів на 30,14%, вуглеводів на 43,35% у порівнянні з контрольною групою.

За результатами у осіб обох статей з підвищеною масою тіла показники енергетичної цінності добового раціону та споживання основних нутрієнтів були достовірно вищим, ніж у осіб з нормальною масою тіла.

На наступному етапі було проведено визначення основного обміну енергії та рекомендованого добового споживання енергії. Аналіз даних об'єму фізичної активності за добу показав, що практично всі респонденти з нормальною і підвищеною масою тіла вели малоактивний спосіб життя та не займались фізичними навантаженнями. Тому при розрахунку рекомендованого добового споживання енергії використано коефіцієнт 1,2.

Порівняння показників основного обміну енергії показало, що у чоловіків з підвищеною масою його рівень був вище на 10,71%, у жінок на 9,46% відповідно до осіб групи контролю. Такі ж саме відмінності спостерігались для показників рекомендованого добового споживання енергії (табл. 3.5.3).

Таблиця 3.5.3

Рівень основного обміну енергії та рекомендоване добове споживання енергії у осіб досліджуваних груп (M±m)

Показники	Чоловіки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Основний обмін енергії, ккал/доб	1655,63 ± 49,31	1832,87 ± 59,58*
Рекомендоване добове споживання енергії, ккал/доб	1986,75 ± 59,17	2199,45 ± 71,50*

Продовження Таблиці 3.5.3

Показники	Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Основний обмін енергії, ккал/доб	1421,67 ± 17,14	1556,13 ± 24,46*
Рекомендоване добове споживання енергії, ккал/доб	1706,00 ± 21,00	1867,35 ± 29,35*

Для визначення наявності енергетичного дисбалансу нами було проведено порівняння рекомендованого добового споживання енергії з її фактичним надходженням у робочий і вихідний дні у осіб з нормальною і підвищеною масою тіла (табл. 3.5.4).

Таблиця 3.5.4

**Порівняння енергетичної цінності харчового раціону та
рекомендованого добового споживання енергії у чоловіків (M±m)**

Показники	Чоловіки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Рекомендоване добове споживання енергії, ккал/доб	1986,75 ± 59,17	2199,45 ± 71,50
Енергетична цінність, ккал, робочий день	2261,62 ± 69,82*	3297,11 ± 89,04*
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	2465,42 ± 52,08*	3852,36 ± 139,69*

Примітка: тут та далі у таблиці 3.5.5

* - $p < 0,05$ у порівнянні енергетичної цінності з рекомендованим добовим споживанням енергії.

У чоловіків з нормальною масою тіла енергетична цінність харчового раціону перевищувала рекомендоване добове споживання енергії, розраховане з використанням коефіцієнту фізичної активності 1,2 у робочий день на 13,84%, у вихідний на 24,09% (табл. 3.5.4).

У чоловіків з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону перевищувала рекомендоване добове споживання енергії у робочий день на 49,90%, у вихідний на 75,15%.

У жінок з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону перевищувала рекомендоване добове споживання енергії, розраховане з використанням коефіцієнту фізичної активності 1,2 у робочий день на 11,40%, у вихідний на 49,32% (табл. 3.5.5).

Таблиця 3.5.5

Порівняння енергетичної цінності харчового раціону та рекомендованого добового споживання енергії у жінок ($M \pm m$)

Показники	Жінки	
	з нормальною масою тіла n=22	з підвищеною масою тіла n=20
Рекомендоване добове споживання енергії, ккал/доб	1706,00 ± 21,00	1867,35 ± 29,35
Енергетична цінність, ккал, робочий день	1270,73 ± 63,519	2080,34 ± 115,28*
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	1739,51 ± 97,89	2788,41 ± 163,58*

Дослідження взаємозв'язків між показниками енергетичної цінності харчового раціону та показниками типів харчової поведінки показало наступні

дані (табл. 3.5.6). У чоловіків з підвищеною масою тіла визначено формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між показником емоційного типу харчової поведінки та енергетичної цінності харчового раціону у вихідний день ($r = 0,497$, $p < 0,05$).

Таблиця 3.5.6

Кореляційні зв'язки між показниками харчової поведінки і енергетичною цінністю харчового раціону у осіб досліджуваних груп

Показники	Дані Голландського опитувальника харчової поведінки DEBQ		
	Обмежувальний тип харчової поведінки	Емоційний тип харчової поведінки	Екстернальний тип харчової поведінки
	Чоловіки з нормальною масою тіла, n=22		
Енергетична цінність, ккал, робочий день	-0,173	0,169	0,163
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	-0,025	0,049	-0,007
	Жінки з нормальною масою тіла, n=22		
Енергетична цінність, ккал, робочий день	-0,280	0,351	0,355
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	-0,087	0,185	0,130

Продовження Таблиці 3.5.6

	Чоловіки з підвищеною масою тіла, n=20		
Енергетична цінність, ккал, робочий день	-0,338	0,223	0,114
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	-0,0702	0,497*	0,029
	Жінки з підвищеною масою тіла, n=20		
Енергетична цінність, ккал, робочий день	-0,131	0,287	-0,048
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	-0,040	-0,173	0,135

Отримані результати свідчать про достовірне підвищення енергетичної цінності харчового раціону у осіб обох статей з підвищеною масою тіла у порівнянні з контрольною групою та при порівнянні з рекомендованим добовим споживанням енергії. Відмічене підвищення енергетичної цінності харчового раціону відносно рекомендованого добового споживання енергії у чоловіків контрольної групи було менш вираженим, ніж у осіб з підвищеною масою тіла. Виявлені позитивні зв'язки середньої сили між показниками емоційного типу харчової поведінки та енергетичної цінності харчового раціону у вихідний день у чоловіків з підвищеною масою тіла.

Таким чином, відповідно до результатів особи чоловічої та жіночої статі групи з підвищеною масою тіла мають достовірно вищі значення антропометричних показників, показників функціонального стану серцево-

судинної системи та вегетативної регуляції у порівнянні з контрольною групою. У осіб з підвищеною масою тіла після дозованого фізичного навантаження відмічається домінування симпатичних впливів вегетативної нервової системи. Формування кореляційних зв'язків між антропометричними показниками, показниками серцево-судинної системи та індексом Кердо після фізичного навантаження у осіб з підвищеною масою тіла свідчить про порушення процесів відновлення балансу вегетативної нервової системи.

Визначений негативний вплив підвищенн маси тіла на якість життя, що відображається у достовірному зниженні показників фізичного функціонування, рольового фізичного і емоційного функціонування, болю, загального стану здоров'я, психічного здоров'я у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла. У осіб жіночої статі визначено достовірне зниження показників фізичного функціонування, загального здоров'я, інтенсивності болю, життєздатності, соціального функціонування, рольового емоційного функціонування, психічного здоров'я і психічного компонента здоров'я. Кореляційний аналіз виявив формування достовірних позитивних взаємозв'язків переважно середньої сили між антропометричними показниками і показниками якості життя у осіб контрольної групи та негативних зв'язків переважно середньої сили у осіб з підвищеною масою тіла обох статей.

Зміни харчової поведінки визначені у 79,55% осіб з нормальною масою тіла і у 90% осіб з підвищеною масою тіла. У осіб з нормальною масою тіла переважав обмежувальний тип харчової поведінки, у осіб з підвищеною екстернальний і емоційний типи.

Оцінка енергетичної цінності харчового раціону виявила формування енергетичного дисбалансу у осіб з підвищеною масою тіла обох статей, що визначається підвищенням енергетичної цінності харчового раціону у порівнянні з особами з нормальною масою тіла та з рекомендованим добовим споживанням енергії.

Матеріали даного розділу оприлюднені в наступних наукових працях:

141. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей впливу підвищення маси тіла у молодому віці на якість життя. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(4(4)):390-4.

142. Боряк ХР. Визначення зв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з різною масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):108-13.

143. Vesnina LE, Boriak KhR, Sokolenko VM. Assessment of the dietary energy intake of young people with normal weight and overweight. Світ медицини та біології. 2020;3(73):27-32.

144. Boriak KhR, Vesnina LE. Relationship of the eating behavior features with anthropometric indicators and energy value of the diet in young people with normal weight and overweight. Wiadomości Lekarskie.2020;LXXIII(12(1)):2586-90.

154. Боряк ХР, Весніна ЛЕ, Колінько ЛМ. Вплив підвищення маси тіла у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»: тези доповідей; 2018;16 листопада; Полтава. Полтава; 2018. с. 43.

155. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Особливості впливу підвищення маси тіла на показники якості життя молодих осіб. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених: тези доповідей; 2019;15-17 квітня; Тернопіль. Тернопіль, Укрмедкнига;2019.с. 286-7.

156. Боряк ХР. Визначення взаємозв'язку калорійності харчового раціону з антропометричними показниками і станом серцево-судинної системи у жінок молодого віку. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку»: тези доповідей; 2020;8-10 квітня; Вінниця. Вінниця; 2020. с. 484.

157. Боряк ХР. Особливості харчового раціону чоловіків молодого віку з різною масою тіла. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу

студентів і молодих вчених: тези доповідей; 2020;3-15 квітня; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 210.

158. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок особливостей харчової поведінки та якості життя у молодих жінок із різною масою тіла. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»: тези доповідей; 2020;22-23 жовтня; Полтава. Полтава; 2020. с. 9-11.

159. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження та стану вегетативної нервової системи у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2020;27 листопада; Полтава. Полтава; 2020. с. 33.

РОЗДІЛ 4.

ЕКСПРЕСІЯ ЯДЕРНИХ ФАКТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЇ STAT1 ТА STAT6 В МОНОЦИТАХ/МАКРОФАГАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ТА ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА

4.1. Дослідження рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп в дослідах *in vitro* в залежності від маси тіла

Білки сімейства STAT є ключовими факторами транскрипції, які опосередковують поляризацію макрофагів. STAT1 є важливим посередником поляризації макрофагів за фенотипом M1, індукованої γ IFN та LPS. STAT6 є ключовим фактором транскрипції в поляризації макрофагів за фенотипом M2, опосередкований IL-4 або IL-13.

Для досягнення поставленої мети – визначення фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів на наступному етапі були проведені дослідження *in vitro*.

У відібраних з загальної когорти учасників 10 осіб з нормальною та 10 осіб з підвищеною масою тіла були отримані зразки венозної крові. Після виділення моноцитів клітини стимулювали за M1 та M2 фенотипами та інкубували протягом 7 діб.

Для дослідження рівня експресії генів *stat1* та *stat6* використовували клітини на 3 та 7 добу інкубації.

Отримані результати показали, що у осіб з нормальною масою тіла рівень експресії *stat1* достовірно вищий в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN, та IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами на 3 добу інкубації (табл. 4.1.1). Експресія *stat1* в макрофагах, стимульованих IL-4, достовірно вище у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN у осіб з нормальною масою тіла.

У осіб з підвищеною масою тіла виявлено достовірно вищий рівень експресії stat1 в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами на 3 добу інкубації. Визначений достовірно вищий рівень експресії stat1 в макрофагах, стимульованих IL-4 у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN $(0,1558 \pm 0,0324)2^{-\Delta Ct}$ та $(0,1151 \pm 0,0250)2^{-\Delta Ct}$.

Таблиця 4.1.1

Рівень експресії генів stat1 в моноцитах/макрофагах на 3 добу інкубації (M \pm m)

Групи	Stat1, $2^{-\Delta Ct}$		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані IL-4
	n=10	n=10	n=10
Особин з нормальною масою тіла	$0,0726 \pm 0,012$	$0,0883 \pm 0,0155$ p = 0,0051	$0,1106 \pm 0,0183$ p = 0,0051 p1 = 0,0077
Особин з підвищеною масою тіла	$0,0709 \pm 0,0164$	$0,1151 \pm 0,0250$ p = 0,0051	$0,1558 \pm 0,0324$ p = 0,0051 p1 = 0,0051

Примітки: тут і далі в таблицях 4.1.2-4.1.4:

p – достовірність відмінностей між показниками експресії у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN, IL-4 та клітинами без стимуляції;

p1 – достовірність відмінностей між показниками експресії у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN і IL-4.

У осіб з нормальною масою тіла рівень експресії stat6 був достовірно вищий в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами на 3 добу інкубації (табл. 4.1.2). Рівень експресії

stat6 в макрофагах, стимульованих IL-4 достовірно вищий у порівнянні з клітинами, стимульованими LPS та γ IFN.

У осіб з підвищеною масою тіла експресія stat6 в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 також була достовірно вище у порівнянні з нестимульованими клітинами. Визначено, що експресія stat6 в макрофагах, стимульованих IL-4 достовірно вища у порівнянні з клітинами, стимульованими LPS та γ IFN (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Рівень експресії генів stat6 в моноцитах/макрофагах на 3 добу інкубації (M \pm m)

Групи	Stat6, 2 ^{-ΔCt}		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані IL-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	0,0016 \pm 0,0002	0,0029 \pm 0,0003 p = 0,0051	0,0036 \pm 0,0003 p = 0,0051 p1 = 0,0051
Особи з підвищеною масою тіла	0,0025 \pm 0,0003	0,0046 \pm 0,0004 p = 0,0051	0,0063 \pm 0,0006 p = 0,0051 p1 = 0,0012

У осіб з нормальною масою тіла визначений достовірно вищий рівень експресії stat1 в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами на 7 добу інкубації (табл. 4.1.3). Також достовірно вищий рівень експресії stat1 спостерігався у макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN у порівнянні з макрофагами, стимульованими IL-4.

У осіб з підвищеною масою тіла виявлено достовірно вищий рівень експресії stat1 в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами на 7 добу інкубації. Рівень експресії stat1 в

макрофагах, стимульованих ІЛ-4, був достовірно вищий у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Рівень експресії генів stat1 в моноцитах/макрофагах на 7 добу інкубації ($M \pm m$)

Групи	Stat1, $2^{-\Delta Ct}$		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані ІЛ-4
	n=10	n=10	n=10
Особин з нормальною масою тіла	$0,0919 \pm 0,0214$	$0,1503 \pm 0,032$ p = 0,0051	$0,1291 \pm 0,0319$ p = 0,0051 p1 = 0,0051
Особин з підвищеною масою тіла	$0,1270 \pm 0,0341$	$0,1771 \pm 0,0398$ p = 0,0051	$0,2579 \pm 0,0523$ p = 0,0051 p1 = 0,0051

У осіб з нормальною масою тіла експресія stat6 була достовірно вища в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN та ІЛ-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами на 7 добу інкубації (табл. 4.1.4). Також визначено достовірно вищий рівень експресії stat6 в макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN.

У осіб з підвищеною масою тіла виявлений вищий рівень експресії stat6 в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN та ІЛ-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами (відповідно, $(0,0040 \pm 0,0006)2^{-\Delta Ct}$ та $(0,0055 \pm 0,0007)2^{-\Delta Ct}$ проти $(0,0025 \pm 0,0004)2^{-\Delta Ct}$, p = 0,0051) на 7 добу інкубації. Рівень експресії stat6 в макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN був достовірно вищий (табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

**Рівень експресії генів stat6 в моноцитах/макрофагах на 7 добу
інкубації (M±m)**

Групи	Stat6, 2 ^{-ΔCt}		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γIFN	Клітини, стимульовані ІЛ-4
	n=10	n=10	n=10
Особин з нормальною масою тіла	0,0024 ± 0,0003	0,0035 ± 0,0004 p = 0,0051	0,0049 ± 0,0005 p = 0,0051 p1 = 0,0051
Особин з підвищеною масою тіла	0,0025 ± 0,0004	0,0040 ± 0,0006 p = 0,0051	0,0055 ± 0,0007 p = 0,0051 p1 = 0,0051

Проведено порівняння показників рівня експресії stat1 та stat6 між досліджуваними групами.

При порівнянні показників рівня експресії stat1 в моноцитах/макрофагах осіб з нормальною і підвищеною масою тіла на 3 добу інкубації достовірних відмінностей не виявлено (табл. 4.1.5).

Таблиця 4.1.5

Рівень експресії генів stat1 та stat6 в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп на 3 добу інкубації (M±m)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10
Stat1, 2^{-ΔCt}		
Нестимульовані клітини, 3 доби інкубації	0,0726 ± 0,012	0,0709 ± 0,0164 p = 0,9308
Клітини, стимульовані LPS та γIFN, 3 доби інкубації	0,0883 ± 0,0155	0,1151 ± 0,0250 p = 0,3754
Клітини, стимульовані IL-4, 3 доби інкубації	0,1106 ± 0,0183	0,1558 ± 0,0324 p = 0,2421
Stat6, 2^{-ΔCt}		
Нестимульовані клітини, 3 доби інкубації	0,0016 ± 0,0002	0,0025 ± 0,0003 p = 0,0337
Клітини, стимульовані LPS та γIFN, 3 доби інкубації	0,0029 ± 0,0003	0,0046 ± 0,0004 p = 0,0048
Клітини, стимульовані IL-4, 3 доби інкубації	0,0036 ± 0,0003	0,0063 ± 0,0006 p = 0,0014

Примітка: тут і далі в таблиці 4.1.6

p – достовірність відмінностей між показниками осіб з підвищеною масою та осіб з нормальною масою тіла.

На 7 добу інкубації рівень експресії гена stat1 був достовірно вищий на 99,77% у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою (табл. 4.1.6).

Достовірних відмінностей рівня експресії stat6 в моноцитах/макрофагах осіб з нормальною і підвищеною масою тіла виявлено не було.

Таблиця 4.1.6

Рівень експресії генів stat1 та stat6 в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп на 7 добу інкубації (M±m)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10
Stat1, 2^{-ΔCt}		
Нестимульовані клітини, 7 дів інкубації	0,0919 ± 0,0214	0,1270 ± 0,0341 p = 0,3938
Клітини, стимульовані LPS та γIFN, 7 дів інкубації	0,1503 ± 0,0324	0,1771 ± 0,0398 p = 0,6066
Клітини, стимульовані ІЛ-4, 7 дів інкубації	0,1291 ± 0,0319	0,2579 ± 0,0523 p = 0,0498
Stat6, 2^{-ΔCt}		
Нестимульовані клітини, 7 дів інкубації	0,0024 ± 0,0003	0,0025 ± 0,0004 p = 0,9165
Клітини, стимульовані LPS та γIFN, 7 дів інкубації	0,0035 ± 0,0004	0,0040 ± 0,0006 p = 0,5168
Клітини, стимульовані ІЛ-4, 7 дів інкубації	0,0049 ± 0,0005	0,0055 ± 0,0007 p = 0,4198

Для визначення балансу транскрипційних факторів stat1 та stat6 в процесі поляризації моноцитів/макрофагів у осіб з нормальною і підвищеною масою тіла було розраховано співвідношення рівня експресії stat1/stat6.

За результатами дослідження визначене достовірно нижче на 23,91% співвідношення stat1/stat6 у макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN у порівнянні з нестимульованими клітинами у осіб з нормальною масою тіла після 3 діб інкубації (табл. 4.1.7).

Таблиця 4.1.7

Співвідношення показників рівня експресії генів stat1/stat6 на 3 добу інкубації ($M \pm m$)

Групи	Співвідношення stat1/stat6, нестимульовані клітини	Співвідношення stat1/stat6, клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Співвідношення stat1/stat6, клітини, стимульовані IL-4
3 доби інкубації			
Особи з нормальною масою тіла, n=10	46,35 \pm 7,12	35,27 \pm 6,92 p = 0,0093	36,02 \pm 8,19 p = 0,0744 p1 = 0,8784
Особи з підвищеною масою тіла, n=10	33,94 \pm 9,41	28,47 \pm 7,91 p = 0,7212	29,66 \pm 9,12 p = 0,7988 p1 = 0,8784

Примітки: тут і далі в таблиці 4.1.8

p – достовірність відмінностей між показниками експресії у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN, IL-4 та клітинами без стимуляції;

p1 – достовірність відмінностей між показниками експресії у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN і IL-4.

Співвідношення stat1/stat6 на 7 добу інкубації було достовірно нижче на 43,34% у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами та на 30,45% у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN у осіб з нормальною масою тіла (табл. 4.1.8).

Таблиця 4.1.8

Співвідношення показників рівня експресії генів stat1/stat6 на 7 добу інкубації ($M \pm m$)

Групи	Співвідношення stat1/stat6, нестимульовані клітини	Співвідношення stat1/stat6, клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Співвідношення stat1/stat6, клітини, стимульовані ІЛ-4
7 діб інкубації			
Особи з нормальною масою тіла, n=10	55,39 \pm 20,19	45,13 \pm 10,92 p = 0,9594	31,39 \pm 9,75 p = 0,0218 p1 = 0,005
Особи з підвищеною масою тіла, n=10	55,92 \pm 13,88	57,85 \pm 16,79 p = 0,7212	57,08 \pm 16,48 p = 0,767 p = 0,7212

При порівнянні співвідношення stat1/stat6 в поляризованих моноцитах/макрофагах після 3 і 7 діб інкубації між особами з нормальною і підвищеною масою тіла достовірних відмінностей виявлено не було (табл. 4.1.9).

Таблиця 4.1.9

**Співвідношення показників рівня експресії генів stat1/stat6 у осіб
досліджуваних груп (M±m)**

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10
3 доби інкубації		
Співвідношення stat1/stat6, нестимульовані клітини	46,35 ± 7,12	33,94 ± 9,41 p = 0,306
Співвідношення stat1/stat6, клітини, стимульовані LPS та γIFN	35,27 ± 6,92	28,47 ± 7,91 p = 0,526
Співвідношення stat1/stat6, клітини, стимульовані IL-4	36,02 ± 8,19	29,66 ± 9,12 p = 0,610
7 діб інкубації		
Співвідношення stat1/stat6, нестимульовані клітини	55,39 ± 20,19	55,92 ± 13,88 p = 0,982
Співвідношення stat1/stat6, клітини, стимульовані LPS та γIFN	45,13 ± 10,92	57,85 ± 16,79 p = 0,533

Продовження Таблиці 4.1.9

Співвідношення stat1/stat6, клітини, стимульовані ІЛ-4	31,39 ± 9,75	57,08 ± 16,48 p = 0,196
---	--------------	--------------------------------

Примітки:

p – достовірність відмінностей між показниками осіб з підвищеною масою та осіб з нормальною масою тіла.

Таким чином, отримані результати свідчать, що стимуляція моноцитів периферичної крові LPS та γ IFN, та ІЛ-4 призводить до достовірного підвищення рівня експресії генів stat1 та stat6 у осіб обох груп. Найвищий рівень експресії обох генів визначений у макрофагах, стимульованих ІЛ-4.

В динаміці інкубації формувались відмінності між групами. У осіб з нормальною масою на 7 добу інкубації рівень експресії stat1 був достовірно вищий за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN. У осіб з підвищеною масою тіла найбільш високий рівень експресії stat1 зберігався у клітинах, стимульованих ІЛ-4. Експресія гена stat6 в динаміці інкубації була достовірно вище у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у осіб обох досліджуваних груп.

Підвищення маси тіла сприяє збільшенню експресії stat1 за умов стимуляції ІЛ-4 на 7 добу та stat6 при стимуляції за обома фенотипами на 3 добу інкубації.

Співвідношення експресії stat1/stat6 у осіб з нормальною масою в динаміці інкубації знижується на 3 добу за умов стимуляції LPS та γ IFN та на 7 добу ІЛ-4. У осіб з підвищеною масою тіла величина співвідношення достовірно не змінюється.

4.2. Визначення поляризаційного профілю моноцитів/макрофагів за продукцією про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин та рівня цитокінів сироватки крові

Відомо, що субпопуляції макрофагів продукують різний спектр цитокінів. Макрофаги M1 секретують прозапальні цитокіни, включаючи IL-6, TNF- α , IL-1 β [108]. Макрофаги M2 експресують високі рівні протизапальних цитокінів, таких як IL-10, IL-1RA та TGF β 1 [107, 160].

Визначення рівня IL-6 та TGF β 1 у супернатанті клітин проведено на 7 добу інкубації.

Відповідно до результатів, рівень IL-6 був достовірно нижчим в супернатанті макрофагів, стимульованих IL-4 на 30,75% у порівнянні з нестимульованими клітинами і на 34,97% у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN у осіб з нормальною масою тіла (табл. 4.2.1).

У осіб з підвищеною масою тіла було визначено достовірно вищий рівень IL-6 в супернатанті макрофагів, стимульованих LPS та γ IFN на 6,96% у порівнянні з нестимульованими клітинами.

Рівень IL-6 в супернатанті макрофагів, стимульованих IL-4 на 12,83% був достовірно нижче у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Концентрація IL-6 в супернатанті клітин на 7 добу інкубації (M \pm m)

Групи	IL-6, пг/мл		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані IL-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	321,73 \pm 14,94	342,59 \pm 0,26 p = 0,202	222,80 \pm 34,54 p = 0,0125 p1 = 0,0166

Продовження Таблиці 4.2.1

Особи з підвищеною масою тіла	321,46 ± 18,06	343,82 ± 0,20 p = 0,005	299,74 ± 19,51 p = 0,3862 p1 = 0,0069
-------------------------------	----------------	----------------------------	---

Примітки: тут і далі в таблиці 4.2.2

p – достовірність відмінностей між показниками у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN, IL-4 та без стимуляції;

p1 – достовірність відмінностей між показниками у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN і IL-4.

Рівень TGF β 1 в супернатанті макрофагів, стимульованих LPS та γ IFN у осіб з нормальною масою тіла був на 22,37% нижче у порівнянні з нестимульованими клітинами (p = 0,0284) (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Концентрація TGF β 1 в супернатанті клітин на 7 добу інкубації (M \pm m)

Групи	TGF β 1, нг/мл		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані IL-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	24,45 ± 4,86	18,98 ± 1,33 p = 0,0284	25,98 ± 6,48 p = 0,7213 p1 = 0,9593
Особи з підвищеною масою тіла	30,08 ± 4,34	29,65 ± 5,81 p = 0,7989	30,64 ± 4,80 p = 0,7988 p1 = 0,6465

Проведено порівняння показників рівня ІЛ-6 в супернатанті клітин на 7 добу інкубації серед осіб з нормальною і підвищеною масою тіла (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Концентрація ІЛ-6 в супернатанті клітин осіб досліджуваних груп (M±m)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10
Нестимульовані клітини, пг/мл	321,73 ± 14,94	321,46 ± 18,06 p = 0,9908
Клітини, стимульовані LPS та γIFN, пг/мл	342,59 ± 0,26	343,82 ± 0,20 p = 0,0017
Клітини, стимульовані ІЛ-4, пг/мл	222,80 ± 34,54	299,74 ± 19,51 p = 0,0683

Примітки: тут і далі в таблиці 4.2.4.

p – достовірність відмінностей між показниками осіб з підвищеною масою та осіб з нормальною масою тіла.

Було виявлено достовірне підвищення рівня ІЛ-6 в супернатанті макрофагів, стимульованих LPS та γIFN у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з показниками у осіб з нормальною масою тіла (рис. 4.2.1).

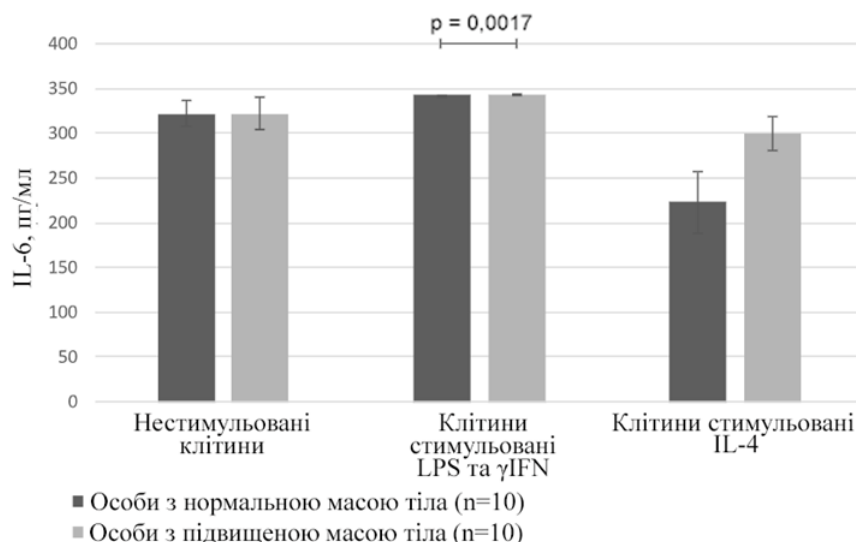


Рисунок 4.2.1. Концентрації ІЛ-6 в супернатанті клітин осіб досліджуваних груп.

Порівняння показників рівня TGF β 1 в супернатанті клітин на 7 добу інкубації у осіб з нормальною і підвищеною масою тіла достовірної відмінності не виявило (табл. 4.2.4).

Таблиця 4.2.4

Концентрація TGF β 1 в супернатанті клітин осіб досліджуваних груп (M \pm m)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10
Нестимульовані клітини, нг/мл	24,45 \pm 4,86	30,08 \pm 4,34 p = 0,3989
Клітини, стимульовані LPS та γ IFN, нг/мл	18,98 \pm 1,33	29,65 \pm 5,81 p = 0,0902
Клітини, стимульовані ІЛ-4, нг/мл	25,98 \pm 6,48	30,639 \pm 4,80 p = 0,570

Таким чином, дослідження рівня ІЛ-6 та TGFβ1, продукція яких відповідає профілю M1 та M2 макрофагів, показало, що продукція ІЛ-6 переважала за умов стимуляції клітин LPS та γIFN у осіб обох груп. Рівень ІЛ-6 був достовірно вищий у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою.

На наступному етапі було проведено визначення концентрації вчСРБ та TGFβ1 в сироватці крові досліджуваних осіб методом твердофазного імуоферментного аналізу.

Рівень вчСРБ у сироватці крові був достовірно вищий у осіб з підвищеною масою тіла на 79,62% у порівнянні з особами з нормальною масою. Достовірної відмінності рівня TGFβ1 між досліджуваними групами виявлено не було (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

Концентрація вчСРБ та TGFβ1 у сироватці крові осіб досліджуваних груп (M±m)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10
вчСРБ, мг/л	0,46 ± 0,0912	0,82 ± 0,142 p = 0,0454
TGFβ1, нг/мл	22,40 ± 2,053	27,92 ± 3,766 p = 0,2140

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками осіб з підвищеною масою та осіб з нормальною масою тіла.

Рівень вчСРБ у сироватці крові був достовірно вищий у осіб з підвищеною масою тіла на 79,62% у порівнянні з особами з нормальною масою (рис. 4.2.2).

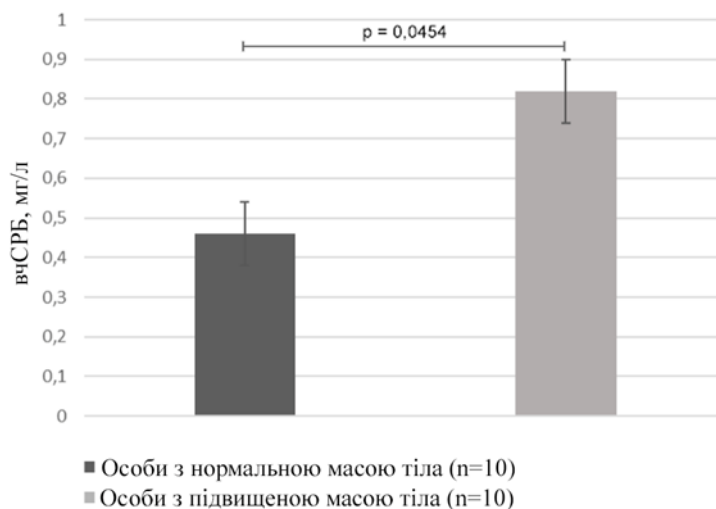


Рисунок 4.2.2. Концентрація вчСРБ у сироватці крові осіб досліджуваних груп.

Достовірної відмінності між рівнем $TGF\beta 1$ у осіб з нормальною і підвищеною масою тіла виявлено не було.

Таким чином, рівень вчСРБ у сироватці крові осіб з підвищеною масою тіла достовірно вищий, ніж у осіб з нормальною масою, що свідчить про формування ознак низькоінтенсивного запалення.

4.3. Визначення кореляційних взаємозв'язків рівня експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферійної крові осіб досліджуваних груп із рівнем про- та протизапальних цитокінів

Для визначення взаємозв'язків між показниками проведений кореляційний аналіз.

У осіб з нормальною масою тіла виявлений негативний зв'язок високої сили між рівнем експресії stat6 в макрофагах, стимульованих IL-4 і рівнем IL-6 в супернатанті макрофагів, стимульованих IL-4 ($r = -0,736$, $p = 0,019$) (рис. 4.3.1, А), середньої сили між рівнем експресії stat6 в макрофагах, стимульованих IL-4 і рівнем $TGF\beta 1$ в супернатанті макрофагів, стимульованих IL-4 ($r = -0,632$, $p = 0,028$) після 7 діб інкубації (рис. 4.3.1, Б).

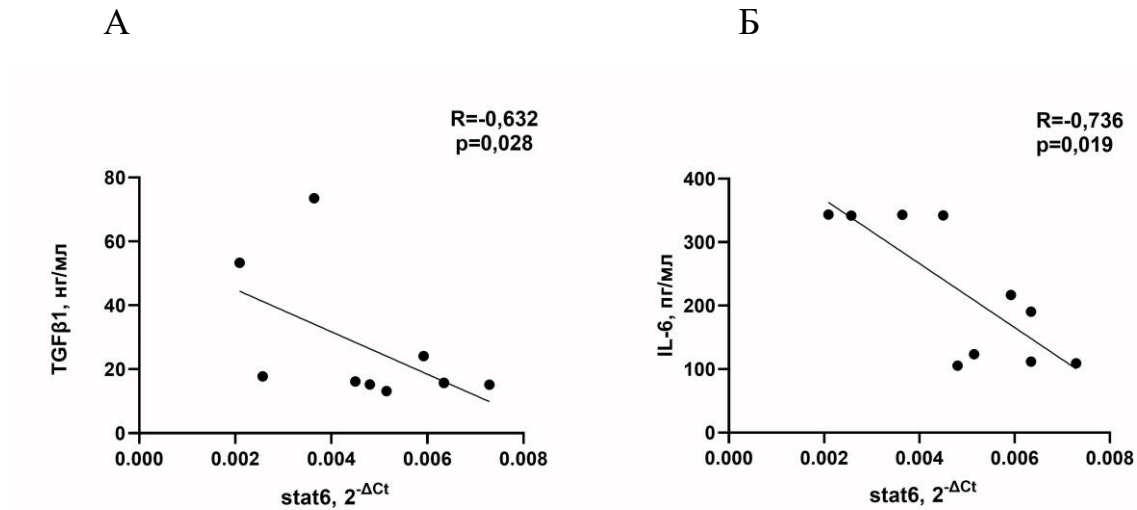


Рисунок 4.3.1. Кореляційний аналіз зв'язків у осіб з нормальною масою тіла: А - експресії $stat6$ та рівня ІЛ-6 в супернатанті при стимуляції ІЛ-4 7 діб; Б - експресії $stat6$ та рівня TGFβ1 в супернатанті при стимуляції ІЛ-4 7 діб.

Визначено формування позитивного зв'язку високої сили між рівнем ІЛ-6 в супернатанті макрофагів, стимульованих LPS та γ IFN після 7 діб інкубації і рівнем вчСРБ ($r = 0,742$, $p = 0,018$) в сироватці крові осіб з нормальною масою тіла (рис. 4.3.2).

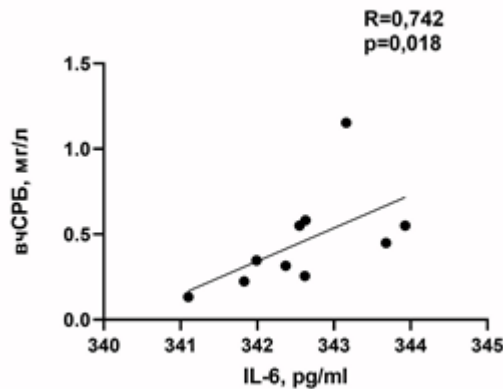


Рисунок 4.3.2. Кореляційний аналіз зв'язків ІЛ-6 в супернатанті при стимуляції LPS та γ IFN 7 діб та рівня вчСРБ в сироватці у осіб з нормальною масою тіла.

У осіб з підвищеною масою тіла виявлені негативні зв'язки середньої сили між рівнем експресії $stat1$ в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби інкубації і TGFβ1 в сироватці ($r = -0,673$, $p = 0,039$) (рис.4.3.3, А), високої

сили між рівнем експресії *stat1* в макрофагах, стимульованих ІЛ-4 3 доби інкубації і TGFβ1 в сироватці ($r = -0,758$, $p = 0,015$) (рис. 4.3.3, Б).

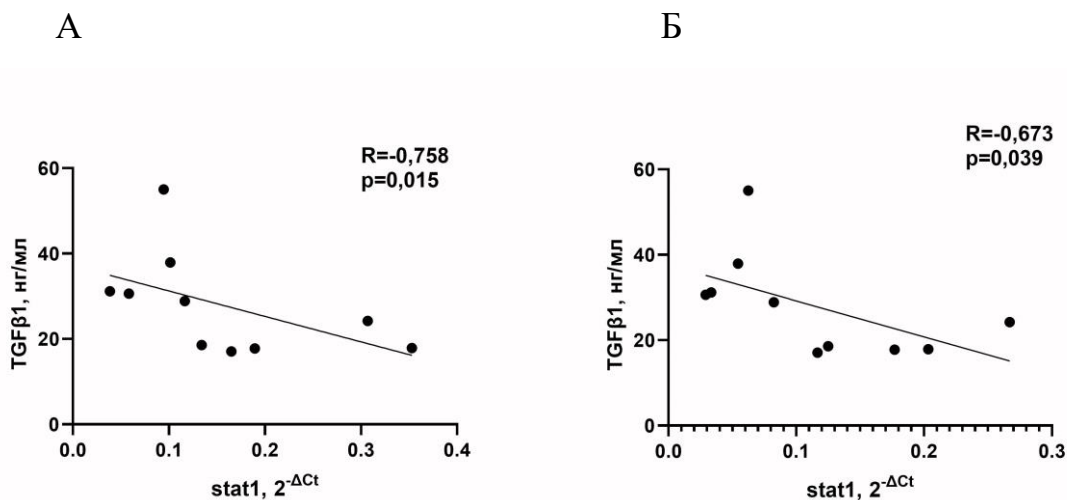


Рисунок 4.3.3. Кореляційний аналіз зв'язків у осіб з підвищеною масою тіла: А - експресії *stat1* при стимуляції LPS та γIFN 3 доби та рівня TGFβ1 в сироватці.

Б - експресії *stat1* при стимуляції ІЛ-4 3 доби та рівня TGFβ1 в сироватці.

Зв'язки середньої сили виявлені між рівнем експресії *stat6* в нестимульованих клітинах 3 доби інкубації і TGFβ1 в сироватці крові ($r = -0,669$, $p = 0,040$) (рис. 4.3.4.).

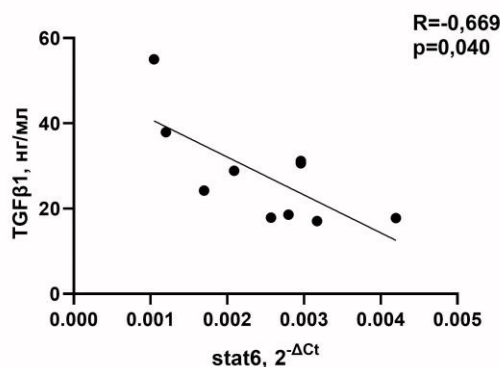


Рисунок 4.3.4. Кореляційний аналіз зв'язків експресії *stat6* в нестимульованих клітинах та рівня TGFβ1 в сироватці у осіб з підвищеною масою тіла.

У осіб з підвищеною масою тіла визначено формування позитивного зв'язку середньої сили між рівнем експресії *stat1* в макрофагах, стимульованих

LPS та γ IFN і рівнем TGF β 1 в супернатанті макрофагів, стимульованих LPS та γ IFN ($r = 0,669$, $p = 0,039$) після 7 діб інкубації (рис. 4.3.5, А).

Виявлений позитивний зв'язок високої сили між рівнем експресії stat1 в макрофагах, стимульованих IL-4 і рівнем TGF β 1 в супернатанті клітин, стимульованих IL-4 ($r = 0,854$, $p = 0,003$) після 7 діб інкубації (рис. 4.3.5, Б).

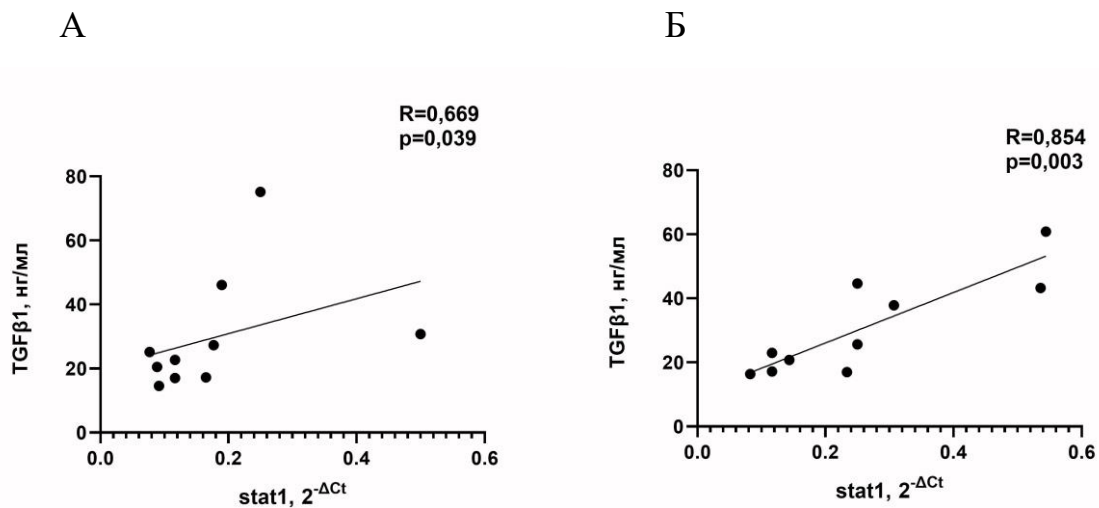


Рисунок 4.3.5. Кореляційний аналіз зв'язків у осіб з підвищеною масою тіла:
 А - експресії stat1 та рівня TGF β 1 в супернатанті при стимуляції LPS та γ IFN 7 діб;
 Б - експресії stat1 та рівня TGF β 1 в супернатанті при стимуляції IL-4 7 діб.

Таким чином, отримані результати свідчать, що стимуляція моноцитів периферичної крові LPS та γ IFN, та IL-4 призводить до достовірного підвищення рівня експресії генів stat1 та stat6 у осіб обох груп. Найвищий рівень експресії обох генів визначений у макрофагах, стимульованих IL-4.

Підвищення маси тіла супроводжується збільшенням рівня експресії stat1 за умов стимуляції IL-4 на 7 добу інкубації та stat6 при стимуляції за обома фенотипами на 3 добу інкубації.

Співвідношення експресії stat1/stat6 у осіб з нормальною масою в динаміці інкубації знижується на 3 добу за умов стимуляції LPS та γ IFN та на 7

добу IL-4. У осіб з підвищеною масою тіла величина співвідношення достовірно не змінюється.

У осіб з нормальною масою тіла визначено достовірне зниження рівня TGF β 1 за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN, формування позитивного зв'язку між рівнем IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN та вчСРБ в сироватці крові, негативних зв'язків між рівнем експресії stat6 та рівнем TGF β 1 та IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих IL-4.

У осіб з підвищеною масою тіла виявлені позитивні зв'язки показників експресії stat1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 7 діб та рівень TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих за відповідним фенотипом, негативні зв'язки експресії stat6 в нестимульованих клітинах, stat1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 3 доби та рівнем TGF β 1 в сироватці.

Наявність взаємозв'язків між показниками експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 і рівнем про- та протизапальних цитокінів в супернатанті і сироватці крові свідчить про формування складних взаємодій в організмі людини за умов поступового підвищеної маси тіла.

Матеріали даного розділу оприлюднені в наступних наукових працях:

145. Boriak KhR, Shlykova OA, Izmailova OV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Overweight in young people contributes to the expression of stat1 and stat6 genes in the peripheral blood monocytes, stimulated by IL-4. *The Medical and Ecological Problems*.2021;25(1-2):62-71.

161. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників та особливостей харчової поведінки з рівнем СРБ і TGF- β 1 у молодих осіб із різною масою тіла. В: Збірник матеріалів конф. фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»: тези доп.; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків; 2021. с.16-18.

162. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей експресії генів stat1 і stat6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові в залежності від маси тіла. В: Збірник матеріалів III науково-практичну конференцію студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»: тези доп.; 2021 трав. 12; Харків. Харків; 2021. с.43.

РОЗДІЛ 5.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищення маси тіла та ожиріння є одними з найбільш поширених станів, які становлять загрозу здоров'ю населення, призводячи до хронічних захворювань і смертності [163, 164].

Станом на лютий 2020 року понад 1,9 мільярда дорослих людей у світі мають підвищену масу тіла з ІМТ 25–29,9 кг/м², понад 650 мільйонів – ожиріння з ІМТ ≥ 30 кг/м² [165]. В Україні від підвищення маси тіла страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік, загальна кількість осіб з ожирінням становить близько 15-20 % населення [166].

На теперішній час відомо, що ожиріння залежно від ступеня, тривалості та розподілу жирової тканини може поступово викликати та/або посилювати широкий спектр супутніх захворювань, таких, як цукровий діабет 2 типу, гіпертонічну хворобу, дисліпідемію, серцево-судинні захворювання, неалкогольну жирову хворобу печінки, порушення дихання, психічні захворювання та навіть збільшують ризик деяких видів раку [80].

Загалом, ожиріння можна вважати хронічним рецидивуючим та прогресуючим захворюванням [167] та провідним фактором ризику глобальної смертності. Крім того, тривожні тенденції збільшення маси тіла також відмічаються у дітей, підлітків, людей молодого працездатного віку, підриваючи сучасний та майбутній стан здоров'я населення [168, 169]. Щоб підкреслити пов'язану із цим загрозу для громадського здоров'я, ВООЗ в 1997 році оголосила ожиріння глобальною епідемією [170]

Саме тому підвищена маса тіла і ожиріння становлять одну з найважливіших проблем охорони здоров'я у світі.

Основними причинами аліментарного ожиріння вважають сучасний спосіб життя як результат зміни харчової поведінки, фізичної активності, куріння, споживання алкоголю та кофеїну, відсутність достатньої кількості сну та активного відпочинку [171]. Надмірне харчування, переважання простих

вуглеводів і жирів в раціоні харчування призводить до формування енергетичного дисбалансу з підвищеним надходженням енергії з їжею та її меншим використанням.

Етіологія ожиріння є складною, оскільки існує багато факторів. Важливу роль відіграють генетичні, нейроендокринні, метаболічні, імунологічні, екологічні, соціальні та культурні фактори [171, 172]. При ожирінні відбувається надмірне формування підшкірної та/або черевної жирової тканини. Дана жирова тканина більше не вважається інертною і в основному, як вважалося раніше, функціонує як лише депо енергії. Вона виступає як активна тканина у регуляції фізіологічних та патологічних процесів, включаючи імунітет та запалення. [173, 174].

Було визначено, що більша частина прозапальних факторів експресується макрофагами, що інфільтрують жирову тканину, кількість яких при ожирінні значно підвищується [175, 176].

У 2003 році дві окремі лабораторії повідомили про збільшення кількості макрофагів у жировій тканині пацієнтів із ожирінням та у гризунів в експерименті, що було співзвучно даним Hotamisligil G.S. та співавторів про спостереження секреції TNF- α з жирової тканини у ожирілих гризунів [9, 177]. Виявилось, що дані макрофаги були джерелом підвищеного рівня запальних цитокінів, які продукуються при підвищенні маси тіла і ожирінні, а їх накопичення було пов'язане з інсулінорезистентністю [9, 178].

Макрофаги є пластичними клітинами, які реагують на мікросередовище, варіюють від прозапальних M1 до протизапальних M2 макрофагів [165]. Підтримка нормального гомеостазу потребує балансу прозапальних та протизапальних підтипів макрофагів. Надлишок інфільтрації макрофагами M1 призводить до посилення запалення в тканинах, тоді як надлишок M2 може призвести до аберантного фіброгенезу [179, 180].

Підвищене надходження енергії з їжею і формування енергетичного дисбалансу, спричинене надмірним споживанням є найпоширенішим початковим фактором формування підвищеної маси тіла і ожиріння. Підвищене

споживання калорій саме по собі може впливати на поляризацію макрофагів, однак дієтичні фактори можуть впливати або на збільшення кількості підтипу M1, або на підтримку програмування M2 [40, 165]. У осіб з нормальною масою тіла співвідношення M2 до M1 макрофагів складає 4:1, в дослідженнях у тварин з ожирінням даний показник становив 1,2:1 [165].

Ключовими факторами транскрипції, які опосередковують поляризацію M1/M2 макрофагів були визначені члени сімейства білків STATs [71]

Сигнальний шлях JAK/STAT зустрічається у всіх клітинах, контролює велику кількість метаболічних шляхів і має велике значення при ожирінні, спричиненому дієтою та резистентності до інсуліну. За останні два десятиліття було досліджено, що гормони та цитокіни, які продукуються при підвищенні маси тіла і ожирінні активують сигнальний шлях JAK/STAT [71]

Було визначено, що стимулятори γ IFN та IL-4 мають антагоністичний ефект і викликають різні та протилежні програми активації [181, 182]. Так, γ IFN сприяє активації факторів транскрипції STAT1, тоді як IL-4 активує сигнальний шлях STAT6, сприяючи транскрипції генів, що регулюється даним транскрипційним фактором. Визначено, що STAT1 та STAT6 можуть здійснювати безпосередній взаємний контроль за діяльністю один одного на великій кількості геномних регулюючих елементів. У відповідь на γ IFN, STAT1 зв'язує багато регуляторних елементів, пов'язаних з IL-4-індукованими генами. Аналогічно, IL-4-активованій STAT6 може зв'язувати значну частину регуляторних елементів γ IFN - активованих генів. Загалом, велика частка подій зв'язування STAT1 та STAT6 відбулась в перекриваючих або сусідніх геномних регіонах. Ці дані свідчать про геномну організацію, яка забезпечує взаємну антагоністичну взаємодію між STAT1 та STAT6 [181, 183]

Невизначеним залишається співвідношення STAT1 та STAT6 в поляризації моноцитів/макрофагів за фенотипами M1/M2 при поступовому підвищенні маси тіла за умов споживання надлишку нутрієнтів.

Для визначення фізіологічної ролі балансу факторів транскрипції STAT1 та STAT6 нами було проведено відбір досліджуваних осіб.

На етапі скринінгу респонденти заповнювали карту спостережень з наданням інформації стосовно паспортних даних, анамнезу життя, даних про гострі або хронічні захворювання. Окремо фіксувалась інформація про можливі тренування та заняття спортом.

Основними критеріями відбору респондентів за даними карти спостережень були відсутність скарг на самопочуття, відсутність гострих, хронічних або спадкових захворювань, оперативних втручань, які могли впливати на подальший стан здоров'я. В результаті було відібрано 84 особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 25 років. З кожним учасником було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні.

На першому етапі досліджуваним особам були проведені антропометричні дослідження. Основними методами обстеження при підвищенні маси тіла і ожирінні є визначення ОТ, ОС, співвідношення ОТ/ОС, відсотку жирової тканини в організмі [184].

Розрахунковий показник ІМТ є найпоширенішим показником, який використовується для популяційного та клінічного скринінгу на ожиріння [185].

За даними ІМТ досліджувані особи були розподілені на групи. До контрольної групи увійшли по 22 особи чоловічої та жіночої статі з ІМТ 18,50 - 24,99 кг/м², до групи з підвищеною масою тіла по 20 осіб чоловічої та жіночої статі з ІМТ 25,00 - 29,99 кг/м².

Результати антропометричних досліджень показали достовірну різницю показників осіб досліджуваних груп. У чоловіків з підвищеною масою тіла показники маси тіла на 26,85%, ІМТ на 25,13%, ОТ на 17,52%, ОС на 11,65%, співвідношення ОТ/ОС на 5,0% були достовірно вищими у порівнянні з відповідними показниками осіб контрольної групи.

У жінок з підвищеною масою тіла також було виявлено достовірне підвищення показників маси тіла на 23,53%, ІМТ на 25,66%, ОТ на 16,67%, ОС на 11,60% у порівнянні з відповідними показниками жінок з нормальною масою.

Відомо, що ціла низка хронічних захворювань має сильну кореляцію з ІМТ, а ризик розвитку ряду супутніх захворювань, пов'язаних із ожирінням, зростає в геометричній прогресії із збільшенням ІМТ [186, 187]. У роботі Eriksson Hogling D. і співавторів визначено, що незалежно від ІМТ, пацієнти з вищим показником відсотку жирової маси тіла демонстрували нижчу чутливість до інсуліну та вищий рівень тригліцеридів. Визначення відсотку жирової маси тіла забезпечує додаткову інформацію стосовно метаболічних характеристик під час спостереження за пацієнтами, що не страждають на ожиріння [188].

Для визначення відсотку жирової маси тіла нами за допомогою метода каліперометрії було попередньо проведено вимірювання товщини шкірних складок та розрахований %ЖМТ за сумою трьох складок S3 з використанням формул Jackson A.S. і Pollock M.L. [116, 119, 120].

Дослідження показали, що у чоловіків та жінок з підвищеною масою тіла %ЖМТ був достовірно вищий у порівнянні з особами з нормальною масою.

Так, у осіб чоловічої статі показник суми трьох складок S3 достовірно був вищим на 89,40%, %ЖМТ на 93,73% ($20,40 \pm 0,84$ проти $10,53 \pm 0,31$ % осіб контрольної групи). У жінок із підвищеною масою тіла величина S3 була більшою на 47,06%, показник %ЖМТ на 37,26% ($28,22 \pm 0,55$ проти $20,56 \pm 0,35$ % осіб контрольної групи).

Підвищення маси тіла залишається однією з найбільш знехтуваних проблем охорони здоров'я у світі, тоді як ожиріння пов'язане зі збільшенням ризику інвалідності, хвороби та смерті. При ожиріння розвивається хронічне запалення низької інтенсивності, що не пов'язане з будь-якими інфекціями [9, 176, 189]. Це має особливе значення тому, що хронічне латентне запалення, пов'язане з ожирінням, поєднане з етіологією багатьох захворювань, зокрема, серцево-судинної системи [83]. В розвитку ожиріння важливе значення мають також такі фактори, як активація симпатичної нервової системи, затримка натрію зі збільшенням реабсорбції та стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [191].

Підвищення маси тіла сприяє збільшенню навантаження на серцево-судинну систему, що поступово призводить до патологічних змін. Тому на наступному етапі було досліджено функціональний стан показників серцево-судинної системи та вегетативної регуляції у осіб досліджуваних груп.

Отримані результати визначили достовірне підвищення показників ЧСС, САТ та ДАТ у чоловіків з підвищеною масою тіла та ЧСС у жінок з підвищеною масою тіла в стані спокою. Після проби Мартине-Кушелевського [123] у чоловіків з підвищеною масою тіла ЧСС на 23,23%, САТ на 15,18%, ДАТ на 13,33% були достовірно більшими у порівнянні з відповідними показниками осіб з нормальною масою тіла. У жінок з підвищеною масою тіла після проби ЧСС на 19,01%, САТ на 10,23% були достовірно більшими у порівнянні з відповідними показниками жінок контрольної групи.

Також після проби з дозованим фізичним навантаженням у чоловіків і жінок з підвищеною масою тіла індекс Кердо становив $\geq +31$, що свідчить про виражену симпатикотонію.

Кореляційним аналізом визначені переважно позитивні зв'язки між антропометричними показниками, показниками серцево-судинної системи та вегетативної регуляції у чоловіків і жінок обох груп. У осіб з підвищеною масою тіла переважали зв'язки високої і середньої сили на відміну від контрольної групи, особливо між ІМТ, показниками серцево-судинної системи та вегетативним індексом Кердо після проби.

Наявність прямого кореляційного зв'язку між надлишковою масою тіла та показниками артеріального тиску була підтверджена у 1967 р. при ретроспективному аналізі даних дослідження Framingham Heart Study [191]. У дослідженні Framingham Offspring 78% нових випадків есенціальної гіпертензії у чоловіків та 65% у жінок було пов'язане з надлишком жиру в організмі [188].

Дослідження свідчать про виникнення гіпертонічної хвороби у людей з підвищеною масою тіла і ожирінням, при яких відкладання надлишкової жирової тканини розподіляється в основному по лінії талії та стегон [163].

Прямий взаємозв'язок між збільшенням індексу маси тіла і поширеністю виникнення гіпертонічної хвороби існує як для чоловіків, так і для жінок. Результати досліджень свідчать, що підвищення маси тіла на 5% збільшує ризик розвитку гіпертонічної хвороби на 20–30% [192, 193].

Отримані нами дані свідчать про достовірне підвищення показників серцево-судинної системи у осіб з підвищеною масою тіла як в стані спокою так і після дозованого фізичного навантаження у порівнянні з контрольною групою. Також проба з навантаженням дозволила визначити нормотонічний тип реакцій у осіб з нормальною масою тіла. У осіб з підвищеною масою тіла після дозованого фізичного навантаження відмічалось домінування симпатичних впливів вегетативної нервової системи.

Ожиріння і дисфункція вегетативної нервової системи має двосторонній зв'язок. Підвищення маси тіла викликає дисфункцію ВНС, яка може призводити до гемодинамічних та метаболічних змін. Внаслідок цього збільшуються серцево-судинні ризики при ожирінні, що призводить до гіпертонічної хвороби та інсулінорезистентності. З іншого боку, зміни ВНС можуть бути залучені до патогенезу ожиріння [194].

Фізіологічні прояви надмірної активності симпатичної нервової системи включають підвищення частоти серцевих скорочень, серцевого викиду та реабсорбцію натрію в каналцях. Вони виникають як прямий результат стимуляції α - та β -адренергічних рецепторів та опосередковано через активацію інших систем, зокрема, ренін-ангіотензин-альдостеронової [190]. Ожиріння спричиняє селективне та диференційоване збільшення симпатичної активності, а не загальну активацію симпатичної нервової системи [194].

Вважається, що саме посилена активність симпатичної нервової системи відіграє одну з ключових ролей у розвитку гіпертонічної хвороби і серцево-судинної патології, пов'язаної з ожирінням [190, 195].

Слід відзначити, що Landsberg L. був першим дослідником, який припустив, що підвищена активність симпатичної нервової системи у відповідь

на набір маси тіла є адаптивним механізмом збільшення витрат енергії у спокої та сприяння відновленню попередньої маси [194]

У чоловіків молодого віку проведені нами дослідження виявили залежність складових компонентів маси тіла від функціонального стану автономної регуляції. У дослідженні Кентеш О.П. у чоловіків молодого віку з ожирінням відмічалось переважання симпатичного тону нервової системи [196]. У жінок молодого віку з ожирінням також була визначена поява вегетативного дисбалансу у бік ослаблення вагусного й домінування симпатичного тону, що було підтверджено при визначенні вегетативного індексу Кердо [123, 124]. На думку авторів ВНС відіграє головну роль у комплексній регуляції маси тіла, модулюючи сигнал ситості та енерговитрат. Порушення регуляції ВНС може сприяти збільшенню маси тіла і навпаки, ожиріння може спровокувати зміни в симпатичній регуляції серцево-судинної функції, сприяючи розвитку серцево-судинної патології [194].

На наступному етапі дослідження було проведено визначення якості життя у осіб з нормальною і підвищеною масою тіла.

Стрімке зростання поширеності ожиріння протягом останніх років супроводжується зниженням якості життя, що є одним з його негативних наслідків [197]. Взагалі, якість життя оцінюється як індивідуальне співвідношення стану особистості в житті суспільства у відповідності до культури та систем цінностей суспільства із завданням (бажаннями) конкретного індивідуума, його планами, можливостями та ступенем загального невлаштування [198].

Для визначення, яким чином підвищення маси тіла впливає на якість життя респондентів, нами був використаний стандартизований опитувальник SF-36.

Нами отримані дані, які свідчать про негативний вплив підвищення маси тіла на якість життя молодих осіб. У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла визначено достовірне зниження показників фізичного функціонування, рольового фізичного і емоційного функціонування, болю, загального стану

здоров'я, психічного здоров'я. У осіб жіночої статі достовірно знижувались показники фізичного функціонування, загального здоров'я, інтенсивності болю, життєздатності, соціального функціонування, рольового емоційного функціонування, психічного здоров'я і психічного компонента здоров'я.

Було відмічено, що у осіб чоловічої статі достовірно знижувались усі показники, які об'єднані у шкали фізичного компоненту здоров'я, а у жінок – психічного компоненту.

За допомогою кореляційного аналізу було визначено формування достовірних позитивних кореляційних взаємозв'язків переважно середньої сили між антропометричними показниками і показниками якості життя у осіб контрольної групи та негативних зв'язків переважно середньої сили у осіб з підвищеною масою тіла обох статей.

За даними Дудар Л.В. та співавторів, надмірна маса тіла у студентської молоді достовірно впливає на показники загального здоров'я, рольового функціонування, що обумовлено фізичним станом, рольового функціонування, що обумовлено емоціями та психічним здоров'ям, внаслідок чого знижується якість життя [199].

За результатами дослідження М. Дуб та К. Мелеги (2012), до 20% молодих осіб, студентів вишів, переважно дівчат, мають підвищену масу тіла. Її автори пов'язують з особливостями студентського способу життя: незбалансованим харчуванням, низькою фізичною активністю, високими навчальними навантаженнями, стресом та шкідливими звичками [200]. Підвищення маси тіла у студенток призводить до погіршення якості життя за рахунок достовірного зниження показників фізичної активності - фізичного функціонування, наявності емоційних проблем, які істотним чином обмежують щоденну діяльність та знижують психологічний компонент якості життя [201].

Важливим моментом є дані порівняльного аналізу показників якості життя молодих осіб за опитувальником SF-36, які свідчать, що більшість показників серед української молоді є нижчими у порівнянні з респондентами з інших країн [202].

З кожним роком зростає інтерес до дослідження взаємозв'язку між харчовою поведінкою та ожирінням [203]. Відомо, що порушення харчової поведінки та зміна харчування призводять до енергетичного дисбалансу між калоріями, які споживає та витрачає людина [151]. В свою чергу, особи з підвищеною масою тіла і ожирінням можуть мати порушення в психологічній і психічній сферах, які супроводжуються формуванням патологічного стереотипу харчування [204].

Нами проведено дослідження особливостей харчової поведінки з використанням Голландського опитувальника DEBQ. Визначені зміни харчової поведінки у 79,55% осіб з нормальною масою тіла та у 90% осіб з підвищеною масою тіла. За структурою порушень у осіб з нормальною масою тіла переважав обмежувальний тип харчової поведінки, у осіб з підвищеною масою - емоційний і екстернальний типи.

За результатами дослідження Дудар Л.В. та Овдій М.О. (2013), 37% осіб з нормальною масою тіла мали порушення харчової поведінки переважно по емоційному типу, в групі осіб з підвищеною масою тіла порушення визначені у 89% з достовірним переважанням екстернального типу [204].

За результатами наших досліджень у осіб з нормальною масою тіла домінував обмежувальний тип харчової поведінки. Даний тип характеризується обмеженням в прийомі їжі і використанням безсистемної суворої дієти, які згодом можуть замінюватись періодами переїдання. В періоди обмеження часто може виникати емоційна нестабільність - «дієтична депресія», з розвитком в подальшому порушень сну, зниження самооцінки, збудження або гальмування, складнощів з концентрацією уваги [205].

Визначення взаємозв'язків досліджуваних показників показало, що у осіб з нормальною масою тіла з переважанням обмежувального типу харчової поведінки формуються негативні зв'язки середньої і високої сили між цим показником та показниками маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС. У осіб з підвищеною масою тіла обох статей, визначена подібна тенденція - формування негативних зв'язків середньої та високої сили у осіб чоловічої статі та середньої сили у осіб

жіночої статі між показником обмежувального типу з антропометричними показниками.

У осіб з підвищеною масою тіла відмічено переважання екстернального та емоційного типів харчової поведінки. Екстернальний тип характеризується реакцією не на внутрішні стимули до їжі, такі як почуття голоду, наповнення шлунку, а на зовнішні - рекламу харчових продуктів, накритий стіл, вигляд їжі. Незалежно від відчуття насичення, для таких осіб характерний надмірний прийом їжі, якій відбувається за компанію, у гостях, як перекуси на вулиці. Домінування екстернального типу визначено у молодих осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла з характерною реакцією переважно на зовнішні стимули [206].

Для цього типу порушень визначений прямо пропорційний зв'язок із рівнем стресу [207]. Також визначено, що у осіб з підвищеною масою тіла і ожирінням з екстернальним типом харчової поведінки енергетична цінність харчового раціону є найбільшою [154].

При емоційному типі харчової поведінки стимулом до їжі стає емоційний дискомфорт, відчуття страху, самотності, тривоги, образи [206].

За даними клінічних досліджень, понад 60% хворих на ожиріння мають емоційний тип порушення харчової поведінки, розвиток даного типу є захисною формою від щоденних стресів. У 15-20% осіб з підвищеною масою тіла діагностується один з підтипів емоційного типу порушень харчової поведінки - компульсивне переїдання [208].

Для осіб з емоційним типом харчової поведінки характерний синдром нічної їди - порушення режиму харчування, який спостерігається у 9% осіб з ожирінням, коли споживання більше 55% добового раціону відбувається у вечірній час [152, 208].

Дослідження взаємозв'язків екстернального та емоційного типів харчової поведінки з показниками антропометрії та енергетичної цінності харчового раціону визначило зв'язки позитивного спрямування. У осіб з нормальною масою тіла за наявності емоційного та екстернального типів харчової поведінки

спостерігалось формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між цими та антропометричними показниками. у осіб жіночої статі з нормальною масою визначені позитивні зв'язки середньої сили між показниками емоційного та екстернального типів харчової поведінки та %ЖМТ, у чоловіків цієї групи - негативні зв'язки середньої сили між показниками обмежувального типу та %ЖМТ.

У осіб з підвищеною масою тіла чоловічої статі визначено формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між показниками емоційного типу харчової поведінки та середньої та високої сили між показником екстернального типу харчової поведінки і антропометричними показниками. Позитивні зв'язки середньої сили утворювались між показниками емоційного типу харчової поведінки та енергетичної цінності харчового раціону у вихідний день. Для осіб жіночої статі відмічені позитивні зв'язки середньої сили між показниками емоційного та екстернального типів харчової поведінки та антропометричними показниками.

За результатами дослідження Yousif M.M. і співавторів, поширеність ожиріння серед студентів становила 6,5%, з підвищеною масою тіла - 22,2%, показано формування кореляційного зв'язку між харчовою поведінкою та ІМТ. [209].

Етіологія ожиріння є багатофакторною і включає складні взаємодії між дієтичними та геномними, епігеномними факторами, метаболічними профілями та зовнішнім впливом - стилем життя. Але ключовим фактором етіології підвищення маси тіла і ожиріння залишається дисбаланс між споживанням та витратою енергії [203].

Незважаючи на велику кількість досліджень, проблема енергетичного дисбалансу з підвищенням маси тіла і ожиріння залишається актуальною, за останні роки особливо серед дітей і людей молодого віку спостерігається тривожне зростання даної патології.

Саме тому на наступному етапі нашого дослідження було визначено енергетичну цінність харчового раціону та її відповідність енергетичним потребам.

Оцінка кількості спожитої їжі проведена за методом 24-годинного відтворення харчування із заповненням харчового щоденника за робочий та вихідний дні [152].

Визначення рівня основного обміну енергії проводили за допомогою формули Міффіна-Сан Джеора [133, 134].

При заповненні карти спостережень респонденти відповідали на питання стосовно об'єму фізичної активності за добу, участі у спортивних секціях та занять спортом самостійно. На основі цих відповідей, враховуючи, що практично всі респонденти з нормальною і підвищеною масою тіла вели малоактивний спосіб життя та не займались фізичними навантаженнями, для розрахунку рекомендованого добового споживання енергії нами був використаний коефіцієнт фізичної активності 1,2, який відповідає особам із «сидячим способом життя».

Визначено формування енергетичного дисбалансу у осіб з підвищеною масою тіла обох статей - достовірне підвищення енергетичної цінності харчового раціону у порівнянні з контрольною групою та при порівнянні з рекомендованим добовим споживанням енергії, розрахованим з використанням коефіцієнту фізичної активності 1,2. Підвищення енергетичної цінності харчового раціону відносно рекомендованого добового споживання енергії у чоловіків контрольної групи було менш вираженим, ніж у осіб з підвищеною масою тіла.

Сучасні дані свідчать, що навіть незначні систематичні відхилення у бік збільшення енергетичного балансу на 1–2% від щоденного споживання енергії можуть призвести до значних тривалих змін маси тіла. За результатами Національних опитувань з питань здоров'я та харчування (NHANES) помітне збільшення споживання енергії відбувається паралельно з швидким приростом підвищення маси тіла і ожиріння у населення різних вікових груп [210].

Середнестатистична доросла людина набирає близько 0,5-1 кг за рік, що в середньому становить всього 10-20 ккал надлишкового споживання енергії в день при недостатньому її використанні, хоча споживання кількості калорій має бути встановлено на рівні, що призводить до зниження показника маси тіла приблизно від 0,5 до 1% за тиждень [210].

За даними Hill J.O. і співавторів позитивний енергетичний баланс, при якому споживання енергії перевищує витрати, призводить до підвищення маси тіла, при якому 60–80% маси припадає на жирові відкладення [151].

Дослідження NHANES з 1971 до 2000 року показали, що збільшення енергетичної цінності харчового раціону у чоловіків на 7% і у жінок на 22% корелювало зі швидким збільшення ожиріння за той самий проміжок часу [203].

Оцінка харчового статусу дорослого населення України за сучасних соціально-економічних умов показала надлишок енергетичної цінності раціонів харчування у 38,4% осіб. Привертає увагу підвищення індексу маси тіла: у сільських мешканців на 34,5%, у міського населення - на 42,4% [211].

Нами було визначено, що підвищення енергетичної цінності харчового раціону осіб з підвищеною масою тіла відбувалось за рахунок переважного споживання продуктів з високим вмістом вуглеводів та жирів у порівнянні з контрольною групою. У осіб з підвищеною масою тіла визначено ненормоване харчування, порушення режиму прийому їжі у різні години доби, не дотримання інтервалів між останнім прийомом їжі та сном.

За даними Чернової Н.Н. та співавторів, до 80% студентів споживають більшу частину свого раціону після 18:00 години або безпосередньо перед сном, коли основний по калорійності і обсягу прийом їжі припадає на вечірній час. Даний режим харчування може призводити до підвищення маси тіла і сприяти розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту та ендокринної системи. В раціоні студентів визначено домінування продуктів, багатих на вуглеводи і жири тваринного походження, порушення співвідношення білків, жирів і вуглеводів [212].

Дослідження показують, що харчування з високим вмістом вуглеводів або збільшенням відсотку від загального споживання енергії у вигляді вуглеводів значно підвищують ризик виникнення підвищення маси тіла і ожиріння. Встановлений взаємозв'язок між ожирінням і довгостроковим вживанням продуктів з високим вмістом нерафінованих вуглеводів і підвищеним вмістом жирів [213].

Наразі зменшення споживання вільних цукрів до менш ніж 10% від загального споживання енергії знайшли своє відображення у рекомендаціях ВООЗ, які зосереджені на зниженні ризику неінфекційних захворювань у дорослих та дітей, включаючи профілактику та контроль нездорового збільшення маси [214].

У Фінському дослідженні профілактики діабету виявлено, що після більш ніж 13 років подальшого спостереження, учасникам яким призначили зменшення споживання загального жиру та насичених жирів та збільшення споживання клітковини, а також помірні фізичні навантаження принаймні 30 хвилин на день було виявлений стійкий нижчий абсолютний рівень маси тіла [215].

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що особи з підвищеною масою тіла окрім достовірної різниці антропометричних показників, мають зміни показників роботи серцево судинної системи, вегетативної регуляції, зниження якості життя, зміни харчової поведінки, отримують більше калорій з їжею, ніж потребують відповідно до рекомендованого добового споживання енергії.

Взагалі, взаємозв'язок, який формується між накопиченням надлишку енергії у вигляді жирової тканини та низькоінтенсивним хронічним запаленням може призводити до розвитку хронічних захворювань та потребує зміни способу життя.

Не повністю зрозумілі причини та механізми, яким чином ожиріння викликає латентне запалення низької інтенсивності, невідомо, чи формується

при підвищенні маси тіла низькоінтенсивне запалення, але більшість досліджень вказують, що процес запалення є імунною відповіддю [86, 87].

Підвищення маси тіла і ожиріння, спричинене надлишковим споживанням нутрієнтів, збільшує інфільтрацію макрофітів в жировому депо [97].

Особливості функціонування імунних клітин в жировій тканині під час низькоінтенсивного запального процесу реалізується із залученням та поляризацією макрофагів, формуванням макрофагоподібного фенотипу преадипоцитів [35]. У гіпертрофованій жировій тканині цитокіни та хемокини опосередковують вплив на регуляторні шляхи, особливо це стосується цитокінів, які активуються та звільняються моноцитами/макрофагами.

Сучасні дані розкривають більш складний процес функціонування і поляризації макрофагів, що виходить за рамки класичного поділу макрофагів за M1/M2 фенотипами [216]. Молекулярна основа активації транскрипції, яка залежить від сигналу, була широко вивчена в поляризації макрофагів, але наше розуміння залишається обмеженим щодо молекулярних детермінант репресії [73].

STAT1 є важливим посередником поляризації макрофагів за фенотипом M1, індукованої γ IFN, який може бути отриманий із лімфоцитів або клітин Th1. STAT6 є ключовим фактором транскрипції поляризації макрофагів M2, опосередкованої IL-4 або IL-13. Було визначено, що STAT6 активує транскрипцію генів, типових для поляризації M2 макрофагів [64, 163].

У той же час, встановлений антагонізм між одними з основних транскрипційних факторів M1/M2 поляризації макрофагів STAT1 та STAT6 ще достеменно не вивчений [217].

Стимули мікросередовища опосередковують спрямування поляризації моноцитів за прозапальним фенотипом при розвитку ожиріння. Але не відомі особливості транскрипційного профілю моноцитів до рекрутування в жирову тканину при поступовому підвищенні маси тіла.

Нами було проведено дослідження *in vitro* на моноцитах периферичної крові з визначенням рівня експресії генів *stat1* і *stat6* за умов стимуляції за про- та протизапальним фенотипом та продукції цитокінів безпосередньо клітинами та у сироватці.

Безпосередньо для участі у дослідженні було відібрано по 10 осіб з нормальною та підвищеною масою тіла. Групи були врівноважені за статтю.

Для дослідження використовували моноцити периферичної крові. *In vitro* для стимуляції клітин за прозапальним фенотипом були використані LPS і γ IFN, за протизапальним - IL-4. Визначення показників проводили на 3 і 7 добу інкубації.

Було визначено, що найбільший приріст рівня експресії обох досліджуваних генів спостерігався за умов стимуляції моноцитів IL-4. Причому в динаміці інкубації формувались відмінності між групами. Так у осіб з нормальною масою на 7 добу інкубації рівень експресії *stat1* був достовірно вищий за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN. У осіб з підвищеною масою тіла найбільш високий рівень експресії *stat1* зберігався у клітинах, стимульованих IL-4.

Експресія гена *stat6* в динаміці інкубації була достовірно вище у макрофагах, стимульованих IL-4 у осіб обох досліджуваних груп.

Проведений кореляційний аналіз не виявив достовірних взаємозв'язків між експресією генів *stat1* та *stat6*.

Отримані дані свідчать, що у осіб з підвищеною масою тіла саме у клітинах, стимульованих за M2 фенотипом відбувається достовірне підвищення рівня експресії обох генів *stat1* і *stat6*. Цілком можливо, що активація сигнальних мереж, які опосередковують формування обох про- та протизапальних фенотипів є відображенням стану прекодиціювання моноцитів на фоні підвищеного надходження нутрієнтів. Подальший розвиток спрямування поляризації залежить від розвитку низькоінтенсивного запалення в жировій тканині.

Для визначення можливого напрямку поляризації було розраховано співвідношення рівня експресії генів *stat1/stat6*. У осіб з нормальною масою співвідношення експресії *stat1/stat6* в динаміці інкубації змінювалось. У порівнянні з нестимульованими клітинами цей показник достовірно знижувався за умов стимуляції LPS та γ IFN на 3 добу та IL-4 на 7 добу інкубації. Такі зміни свідчать про стан прекодиціювання моноцитів периферичної крові з формуванням субпопуляції макрофагів по протизапальному фенотипу за умов активації сигнальних мереж як STAT1 (3 доба) так і STAT6 (7 доба).

На відміну від осіб з нормальною масою, у осіб з підвищеною масою тіла співвідношення *stat1/stat6* в динаміці інкубації достовірно не змінювалось. Також не було визначено достовірних відмінностей співвідношення між групами.

Слід відзначити, що багато функціональних і майже всі молекулярні дослідження макрофагів в основному зосереджуються на первинних макрофагах, клітинних лініях макрофагів та дії *in vitro* одиночних сильно поляризуючих лігандів: LPS, γ IFN та IL-4. Але *in vivo* макрофаги часто одночасно піддаються дії широкого спектру подразників, інтеграція яких з часом визначає континуум різних транскрипційних та функціональних результатів [218]. Для наочності класифікують подразники, що діють на макрофаги та впливають на їх біологію, на два основні класи, сигнали небезпеки, з одного боку, та гомеостатичні, метаболічні та модулюючі сигнали з іншого [218].

Дослідженнями Kang Y.H. і співавторів показано, що *stat1* регулює запальну реакцію в багатьох тканинах та імунних клітинах, визначено провідну функцію *stat1* в імунній відповіді при підвищенні маси тіла і ожирінні [219].

За даними Castoldi A. і співавторів, при ожирінні під дією прозапальних цитокінів відбувається активація TLR і модуляція поляризації макрофагів за рахунок активації NF κ B і *stat1* з формуванням M1 фенотипу [108].

Відомо, що LPS сприяє стимуляції сигналізації NF- κ B, опосередкованої TLR4 у поєднанні з комплексом CD14-LPS для активації внутрішньоклітинної

сигналізації [23,46]. LPS та TNF- α -залежне зниження активності енхансера спостерігали у макрофагах та адипоцитах за відсутності активації запалення NF- κ B p65 [220].

У той же час STAT6 енхансери демонструють значне перекриття з цистромом NF- κ B p65 і демонструють знижену реакцію на LPS після стимулювання IL-4 на підмножині генів. Як наслідок, макрофаги виявляють знижену активацію запальних процесів, зниження продукування IL-1 β та піроптоз [73].

Роботою Piccolo V. та співавторів (2017) показано, що сигнальний шлях IL-4-STAT6 може частково пригнічувати IFN γ -індуковану програму транскрипції в макрофагах після спільної активації IL-4 та IFN γ [181].

Спільне існування антагоністичних сигналів, що впливають на функцію макрофагів часто спостерігається *in vivo*. Коли шляхи, що ведуть до вивільнення IL-4 та IFN γ , одночасно активуються і виникає взаємодія між цими конфліктуючими програмами, виникають важливі біологічні наслідки [181].

Результати досліджень дають докази того, що сигнальний шлях IL-4-STAT6 індукує епігенетичні зміни, які зберігаються після вивільнення STAT6 з ДНК, що призводить до послабленої активації підсилювачів запалення. Дані дослідження дозволяють припустити, що між різними поляризаційними сигналами існують складні двоспрямовані взаємодії, які визначають загальну чутливість та реакцію макрофагів на подразники навколишнього середовища [73].

Цілком можливо, фенотип M2 макрофагів, який є домінуючим за умов нормальної маси тіла, стає своєю мішенню за змінених умов енергетичного дисбалансу. Саме в цих клітинах відбувається активна взаємодія сигнальних мереж, які опосередковують формування про- та протизапального фенотипу. Зокрема, така взаємодія може відбуватись на рівні PPAR γ та основного прозапального фактора транскрипції NF- κ B [73, 107].

PPARs привертають велику увагу завдяки своїй здатності покращувати метаболічні синдроми. Дослідники вважають, що складні функції PPARs

можуть бути використані як майбутні мішені при лікуванні ожиріння та атеросклерозу [221]. Як датчики поживних речовин, PPARs врівноважують метаболізм нутрієнтів та підтримують метаболічну гнучкість у метаболізмі ліпідів, гомеостазі глюкози, метаболізмі холестерину та інших важливих метаболічних мережах [222].

PPAR γ експресується в жировій тканині, імунних клітинах і товстій кишці, і головним чином відповідає за регулювання диференціації адипоцитів та поліпшення резистентності до інсуліну [222, 223] PPAR γ зазвичай активується у режимі харчування, що полегшує транспорт жирних кислот до жирової тканини, знижує рівень жирних кислот у циркуляції та покращує засвоєння, синтез та зберігання ліпідів [222, 224].

PPAR γ є необхідним для диференціації адипоцитів *in vivo* та *in vitro*. Показано, що PPAR γ здатний реверсувати інфільтрацію макрофагів і згодом зменшує експресію запального гена [178, 225]. В експериментальних дослідженнях показано, що підмножина залежних від IL-4 протизапальних реакцій регулюється PPAR γ [226]. Додавання PPAR γ та його ліганду розиглітазону посилювало здатність IL-4 активувати промотор аргінази I, демонструючи, що PPAR γ безпосередньо регулює цей важливий аспект активації макрофагів, оскільки альтернативно активовані макрофаги можуть протидіяти надмірній секреції прозапальних цитокінів [227].

PPAR і NF- κ B конкурують між собою за зв'язування одного і того ж набору коактиваторів [228]. PPARs також можуть інгібувати активацію NF- κ B, підвищуючи стабільність корепресорних комплексів NF- κ B [229]. PPAR γ інгібує секрецію цитокінів у LPS-стимульованих макрофагах, безпосередньо взаємодіючи з p65/p50 [230].

Схематично можлива взаємодія між факторами, які опосередковують поляризацію макрофагів за M1 та M2 фенотипами, представлена нами на рисунку 5.1.

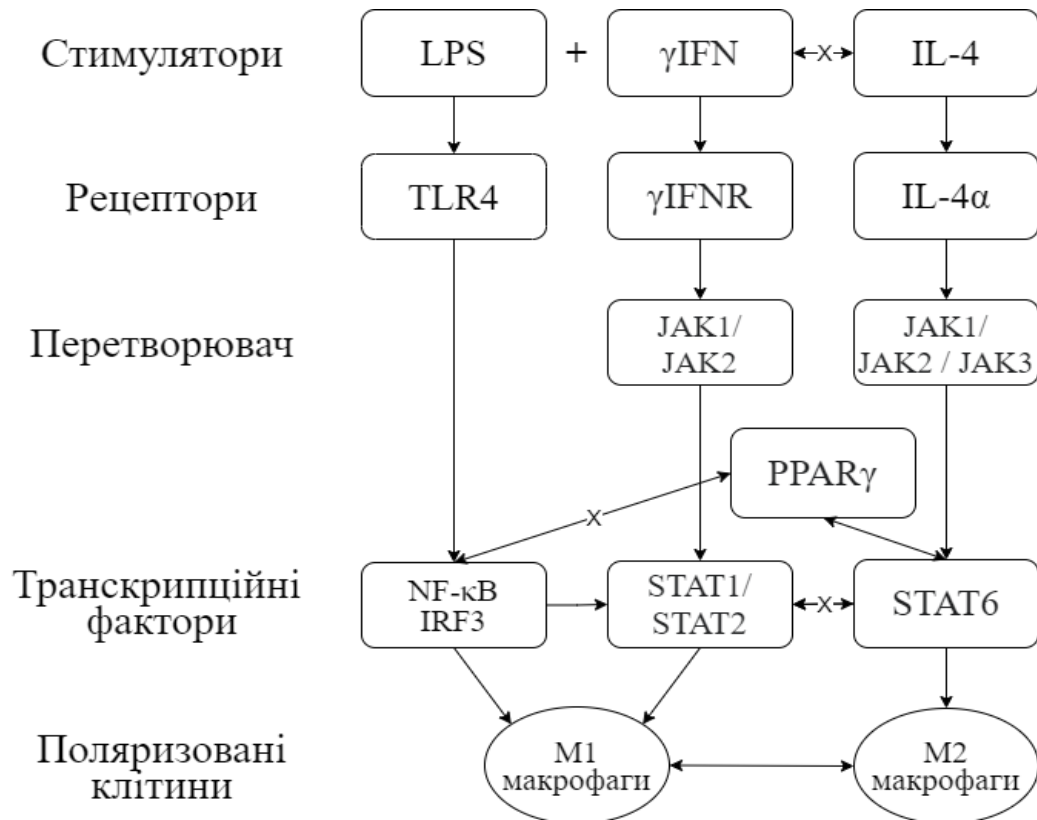


Рисунок 5.1. Можливі шляхи взаємодії і трансдукції сигналу при поляризації макрофагів за M1 та M2 фенотипами.

Початковий стимул призводить до активації специфічних для послідовності факторів транскрипції, які опосередковують зміни в транскрипційному виході. Показаний антагоністичний вплив IL-4 на інші стимулятори, цільові гени, характерні для поляризованого стану M1 або M2.

Адиipoцити, які відіграють важливу роль у накопиченні ліпідів, енергетичному гомеостазі та чутливості організму до інсуліну, виробляють і секретують численні ферменти, гормони, цитокіни та фактори росту, які модулюють апетит, гомеостаз ліпідів та глюкози, чутливість до інсуліну, запалення та загальний енергетичний гомеостаз. Деякі з них, такі як лептин, пролактин, IL-6 є активаторами сигнального шляху JAK/STAT [91].

На наступному етапі для визначення поляризаційного профілю макрофагів було проведено визначення концентрації цитокінів IL-6 і TGFβ1 в

супернатанті клітин на 7 добу інкубації методом твердофазного імуноферментного аналізу.

Нами були досліджені рівні IL-6 та TGF β 1, які виділяються відповідно M1 та M2 субпопуляціями макрофагів. За отриманими даними у клітинах осіб обох груп продукція IL-6 макрофагами переважала за умов стимуляції LPS та γ IFN. Продукція IL-6 достовірно була вищою у осіб з підвищеною масою тіла. Такі результати підтверджуються формуванням негативних кореляційних зв'язків між рівнем експресії stat6 та рівнем IL-6 у клітинах, стимульованих IL-4 7 діб у осіб з нормальною масою.

Подібні результати отримані Smith T.D. та співавторами [231]. За їх даними макрофаги, стимульовані LPS та γ IFN виявляли найвищу секрецію запальних цитокінів, включаючи IL-6 у порівнянні із рівнями у супернатантах нестимульованих клітин або клітинах під впливом IL-4.

Дослідження рівня IL-6 в сироватці крові осіб із підвищеною масою тіла і ожирінням показало його значне достовірне підвищення у порівнянні з особами з нормальною масою тіла [232]. Подібні результати отримані Rojtblat L. та співавторами (2000) у пацієнтів з ожирінням [233].

Представники родини TGF β відіграють фундаментальну роль у регуляції основних біологічних процесів, таких як ріст, ембріональний розвиток, тканинний гомеостаз і регуляція імунної системи [234] та виконують критично важливу біологічну роль у сприянні альтернативній активації макрофагів [235]. Дослідження рівня TGF β 1 у осіб з нормальною масою тіла показало достовірне зниження рівня його продукції за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN та негативні зв'язки між рівнем експресії stat6 та рівнем TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих IL-4.

У осіб з підвищеною масою достовірних змін рівня TGF β 1 при інкубації не визначено. Але виявлені позитивні зв'язки, які пов'язували експресію stat1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 7 діб та рівень TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих за відповідним фенотипом.

Жирова тканина, крім своєї функції накопичення запасів енергії у вигляді тригліцеридів, виконує важливі функції як ендокринний і імунний орган, виробляючи широкий спектр молекул, таких як адипоцитокіни, простагландини, прозапальні або протизапальні цитокіни, реактанти гострої фази запалення - медіатори, які підвищують місцеві та системні запальні реакції [171, 174, 236].

Нами було досліджено рівень TGF β 1 та вчСРБ у сироватці крові досліджуваних осіб методом твердофазного імуноферментного аналізу.

У сироватці крові досліджуваних груп достовірної відмінності між рівнем TGF β 1 не визначено. Але у осіб з підвищеною масою визначені негативні зв'язки експресії stat6 в нестимульованих клітинах, експресії stat1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 3 доби та рівнем TGF β 1 в сироватці.

Визначення показника вчСРБ у сироватці крові показало його достовірно вищий на 79,62% рівень у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з показниками групи з нормальною масою. Також визначений позитивний зв'язок між рівнем IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN та вчСРБ в сироватці осіб з нормальною масою.

Вищий рівень СРБ у сироватці осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою також визначений іншими дослідниками [237].

Дослідженнями J.P. Bastard і співавторів (2000) показані достовірно вищі показники IL-6 у сироватці крові осіб з підвищеною масою тіла і ожирінням, рівня СРБ у осіб з ожирінням у порівнянні з особами з нормальною масою тіла [238]. Достовірне підвищення рівня СРБ у сироватці виявлено у жінок з підвищеною масою тіла і ожирінням у порівнянні з особами з нормальною масою тіла [239].

У стані ожиріння прозапальні адипокіни, отримані з жирової тканини, надмірно експресуються, збільшується продукція та секреція медіаторів запалення, таких як IL-6 та TNF- α [86, 240, 241]. Підвищений рівень медіаторів запалення в системі кровообігу, особливо IL-6, стимулює в гепатоцитах синтез

та утворення маркера системного запалення високочутливого С-реактивного білка [86, 241].

СРБ був відкритий в 1930 р. Tillett W.S. і Francis T., визначений у сироватці крові пацієнтів з гострими запальними процесами. Вважалося, що рівні СРБ можуть бути високі у пацієнтів з множинними патологіями [240].

У 2003 р. Американською асоціацією серця (АНА) та Центром контролю та профілактики захворювань (CDC) були встановлені категорії ризику, при яких рівень СРБ повинен бути менше 1,0 мг/л для зменшення запального ризику метаболічних захворювань. У 2010 році мета-аналіз виявив, що кожне збільшення СРБ на 1 стандартне відхилення було пов'язане із збільшенням судинного ризику на 60%. [86, 242].

Дослідження пов'язують ожиріння з підвищенням рівня СРБ. За даними Василенко М.А., у осіб з підвищеною масою тіла рівень СРБ у сироватці крові достовірно вищий у порівнянні з особами з нормальною масою тіла [237].

За допомогою багаторазового логістичного регресійного аналізу Ellulu M.S. і співавтори визначили, що при збільшенні величини ІМТ на 1,0 одиницю, рівень СРБ збільшується на 37% [86].

Взагалі, кожен ступінь ожиріння дослідники безпосередньо пов'язують із СРБ, незалежно від етнічних особливостей та статі [243]. Сильну кореляційну залежність було отримано за допомогою метарегресійного аналізу між ожирінням та рівнем СРБ у дорослих та дітей [86, 242].

Члени суперродини TGF β та їх антагоністи експресуються в жировій тканині, подібні ліганди пригнічують адипогенез і, як відомо, є профібротичними та в більшості прозапальними факторами.

TGF β 1 є плейотропним цитокіном, приймає участь у регуляції диференціації адипоцитів, фіброзі жирової тканини, а також метаболічних та ендокринних функціях адипоцитів. TGF β 1 та їх антагоністи утворюються місцево в жировій тканині, а рівень їх експресії змінюється при ожирінні [244].

В дослідженні Yadav H. і співавторів було представлено пропорційне зростання рівня TGF β 1 у осіб із підвищеною масою тіла і ожирінням у порівнянні з особами з нормальною масою тіла [245].

У дослідженнях Ottobelli Chielle E. і співавторів також визначено, що ожиріння та підвищення маси тіла можуть призвести до значних змін TGF β 1, виявлено значне підвищення рівня TGF β 1 у осіб з ожирінням і підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою тіла [246].

Таким чином, за результатами досліджень показано, що за умов надлишкового надходження нутрієнтів та формуванні підвищеної маси тіла відбувається достовірне підвищення рівня експресії генів stat1 і stat6 у клітинах, стимульованих за M2 фенотипом. Активація сигнальних мереж, які опосередковують формування про- та протизапальних фенотипів є можливим відображенням стану прекодиціювання моноцитів периферичної крові на фоні підвищеного надходження нутрієнтів. Подальше формування на пряму поляризації залежить від розвитку низькоінтенсивного запалення в жировій тканині, ознаки якого за даними рівня цитокінів та вчСРБ присутні у осіб з підвищеною масою тіла. За змінених умов енергетичного дисбалансу фенотип M2 макрофагів реалізує процеси взаємодії сигнальних мереж, які є відповідальними за формування про- та протизапального фенотипу. Можливий рівень взаємодії знаходиться між PPAR γ та фактором транскрипції NF- κ B.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, яке полягає у визначенні фізіологічної ролі балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризації макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла у молодих осіб.

1. За даними антропометрії у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла показники маси тіла на 26,85%, ІМТ на 25,13%, ОТ на 17,52%, ОС на 11,65%, співвідношення ОТ/ОС на 5,0%, %ЖМТ на 93,73% були достовірно вищими у порівнянні з особами контрольної групи. У жінок з підвищеною масою тіла визначено достовірне підвищення показників маси тіла на 23,53%, ІМТ на 25,66%, ОТ на 16,67%, ОС на 11,60%, %ЖМТ на 37,26% у порівнянні з даними контрольної групи.

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла після проби з фізичним навантаженням відмічено збільшення ЧСС на 23,23%, САТ на 15,18%, ДАТ на 13,33% ($p < 0,05$), у жінок з підвищеною масою тіла ЧСС на 19,01%, САТ на 10,23% ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідними показниками осіб з нормальною масою тіла. Встановлено формування вираженої симпатикотонії у осіб з підвищеною масою тіла зі збільшенням індексу Кердо на 29,65% у осіб чоловічої статі та на 19,01% у осіб жіночої статі порівняно з особами контрольної групи ($p < 0,05$).

2. Негативний вплив підвищення маси тіла на якість життя за даними опитувальника SF-36 підтверджений достовірним зниженням у осіб чоловічої статі усіх показників шкали фізичного компоненту здоров'я, у жінок – психічного компоненту у порівнянні з даними показниками осіб з нормальною масою тіла та формуванням негативних зв'язків переважно середньої сили між антропометричними показниками і показниками якості життя у осіб обох статей з підвищеною масою тіла ($p < 0,05$).

3. За даними опитувальника DEBQ виявлені зміни харчової поведінки у 79,55% осіб з нормальною масою тіла з переважанням обмежувального типу

харчової поведінки і у 90% осіб з підвищеною масою з переважанням екстернального і емоційного типів. Визначено формування позитивних кореляційних зв'язків середньої та високої сили між емоційним та екстернальними типами харчової поведінки з антропометричними показниками у осіб з підвищеною масою тіла.

У осіб обох статей з підвищеною масою тіла визначено формування енергетичного дисбалансу з достовірним підвищенням енергетичної цінності харчового раціону у порівнянні з рекомендованим добовим споживанням енергії у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла у робочий день на 49,90%, у вихідний на 75,15%, у жінок з підвищеною масою тіла відповідно у робочий день на 11,40%, у вихідний на 49,32%. Визначена зміна структури нутрієнтів за рахунок підвищеного споживання переважно жирів особами чоловічої статі та жирів і вуглеводів особами жіночої статі у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

4. Стимуляція моноцитів периферичної крові *in vitro* LPS і γ IFN, та IL-4 призводить до достовірного підвищення рівня експресії генів *stat1* та *stat6* у осіб обох груп. Найбільший приріст рівня експресії обох досліджуваних генів відбувається за умов стимуляції моноцитів IL-4.

Визначено формування відмінностей між групами в динаміці інкубації. У осіб з нормальною масою на 7 добу інкубації достовірно вищий рівень експресії *stat1* спостерігається за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN. У осіб з підвищеною масою тіла на 7 добу інкубації найбільш високий рівень експресії *stat1* зберігається у клітинах, стимульованих IL-4 $((0,1291 \pm 0,031)2^{-\Delta Ct}$ проти $(0,2579 \pm 0,0523)2^{-\Delta Ct}$, $p = 0,0498$). Експресія гена *stat6* в динаміці інкубації достовірно вище у макрофагах, стимульованих IL-4 у осіб обох досліджуваних груп у порівнянні з клітинами, стимульованими LPS та γ IFN.

5. У осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою визначається достовірно вищий на 99,77% рівень експресії гена *stat1* у макрофагах, стимульованих IL-4 на 7 добу інкубації. Достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* на 56,25% в нестимульованих клітинах, на 58,62% в

макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN і на 75% в макрофагах, стимульованих IL-4 спостерігається у осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою на 3 добу інкубації.

6. Виявлено зниження показника співвідношення експресії генів $stat1/stat6$ в динаміці інкубації у осіб з нормальною масою тіла. На 3 добу інкубації співвідношення $stat1/stat6$ достовірно нижче на 23,91% у макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN у порівнянні з нестимульованими клітинами, на 7 добу інкубації достовірно нижче на 43,34% у макрофагах, стимульованих IL-4 у порівнянні з нестимульованими клітинами та на 30,45% у порівнянні з макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN. Встановлено, що у осіб з підвищеною масою тіла співвідношення $stat1/stat6$ в динаміці інкубації та при порівнянні між групами достовірно не змінювалось.

7. Визначено, що продукція IL-6 макрофагами переважає за умов стимуляції LPS та γ IFN у клітинах осіб обох груп, але є достовірно вищою у осіб з підвищеною масою тіла. У осіб з нормальною масою визначено формування негативних кореляційних зв'язків між рівнем експресії $stat6$ та рівнем IL-6 у клітинах, стимульованих IL-4 7 діб ($r = -0,736$, $p = 0,019$).

У осіб з нормальною масою тіла визначено достовірне зниження рівня продукції TGF β 1 за умов стимуляції клітин LPS та γ IFN та негативні зв'язки між рівнем експресії гена $stat6$ та рівнем TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих IL-4 ($r = -0,632$, $p = 0,028$). У осіб з підвищеною масою тіла виявлені позитивні зв'язки, між експресією гена $stat1$ у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN ($r = 0,669$, $p = 0,039$) та IL-4 7 діб та рівня TGF β 1 у супернатанті клітин, стимульованих за відповідним фенотипом ($r = 0,854$, $p = 0,003$).

У осіб з підвищеною масою тіла виявлені негативні зв'язки між рівнем експресії $stat1$ в макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби і TGF β 1 в сироватці ($r = -0,673$, $p = 0,039$), між рівнем експресії $stat1$ в макрофагах, стимульованих IL-4 3 доби і TGF β 1 в сироватці ($r = -0,758$, $p = 0,015$).

Визначений достовірно вищий на 79,62% рівень вчСРБ у сироватці крові осіб з підвищеною масою тіла у порівнянні з показниками групи з нормальною

масою. Виявлений позитивний зв'язок між рівнем ІЛ-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN та вчСРБ в сироватці осіб з нормальною масою ($r = 0,742$, $p = 0,018$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Використання опитувальника якості життя SF-36 у молодих осіб з нормальною і підвищеною масою тіла може бути застосовано для оцінки респондентом власного стану фізичного та психічного здоров'я за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження нутрієнтів.

2. Визначення особливостей харчової поведінки за Голландським опитувальником DEBQ і розрахунок калорійності добового раціону у молодих осіб може бути використано для виявлення порушення харчової поведінки і енергетичного дисбалансу. Рання корекція даних змін попереджає формуванню підвищення маси тіла, ожиріння, метаболічного синдрому і розвитку супутньої патології.

3. Визначення рівня експресії і співвідношення балансу ядерних факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в M1/M2 поляризованих макрофагах у молодих осіб з нормальною та підвищеною масою тіла може бути використано як діагностичний критерій визначення стану прекодиціювання імунних клітин, та, в подальшому визначення процесів низькоінтенсивного системного запалення і попередження ускладнень, пов'язаних з підвищенням маси тіла і ожирінням.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hume DA, Ross IL, Himes SR, Sasmono RT, Wells CA, Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited. *J Leukoc Biol.* 2002Oct;72(4):621-7.
2. Patel U, Rajasingh S, Samanta S, Cao T, Dawn B, Rajasingh J. Macrophage polarization in response to epigenetic modifiers during infection and inflammation. *Drug Discov Today.* 2017Jan;22(1):186-193. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.08.006
3. Peng H, Xian D, Liu J, Pan S, Tang R, Zhong J. Regulating the polarization of macrophages: a promising approach to vascular dermatosis. *J Immunol Res.* 2020Jul;2020:8148272. DOI: 10.1155/2020/8148272
4. Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. *immunity.* 2005Oct;23(4):344-6. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.10.001
5. Yao Y, Xu XH, Jin L. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy. *Front Immunol.* 2019Apr15;10:792. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00792
6. Venosa A, Malaviya R, Choi H, Gow AJ, Laskin JD, Laskin DL. Characterization of distinct macrophage subpopulations during nitrogen mustard-induced lung injury and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016Mar;54(3):436-46. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0120OC
7. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases. *Int J Mol Sci.* 2018Jun19;19(6):1801. DOI: 10.3390/ijms19061801
8. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:816460. DOI: 10.1155/2015/816460
9. Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K, Kammoun HL. Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function? *Front Immunol.* 2014Sep26;5:470. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00470

10. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors*. 2012Apr;30(2):88-106. DOI: 10.3109/08977194.2012.660936
11. Butturini E, Carcereri de Prati A, Mariotto S. Redox regulation of STAT1 and STAT3 signaling. *Int J Mol Sci*. 2020Sep24;21(19):7034. DOI: 10.3390/ijms21197034
12. Annex BH, Popel AS. A mechanistic integrative computational model of macrophage polarization: implications in human pathophysiology. *PLoS Comput Biol*. 2019Nov18;15(11):e1007468. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007468
13. Li H, Jiang T, Li MQ, Zheng XL, Zhao GJ. Transcriptional regulation of macrophages polarization by microRNAs. *Front Immunol*. 2018May28;9:1175. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01175
14. van Baarlen P, Troost F, van der Meer C, Hooiveld G, Boekschoten M, Brummer RJ, Kleerebezem M. Human mucosal in vivo transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011Mar15;108Suppl1(Suppl1):4562-9. DOI: 10.1073/pnas.1000079107
15. Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, Rong XL, Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol*. 2019Aug;106(2):345-358. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR
16. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*. 2008Jan1;13:453-61. DOI: 10.2741/2692
17. Haniffa M, Bigley V, Collin M. Human mononuclear phagocyte system reunited. *Semin Cell Dev Biol*. 2015May;41:59-69. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.05.004
18. Gordon S, Plüddemann A. The mononuclear phagocytic system. Generation of Diversity. *Front Immunol*. 2019Aug9;10:1893. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01893
19. Лямина СВ, Малышев ИЮ, Малышев ИЮ. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа.

Фундаментальные исследования [Интернет]. 2014 [дата обращения 2021 Апр 12];10(5):930-5. Доступно: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35767>

20. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010Oct;11(10):889-96. DOI: 10.1038/ni.1937

21. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest.* 2007May;117(5):1155-66. DOI: 10.1172/JCI31422

22. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008Dec;8(12):958-69. DOI: 10.1038/nri2448

23. Tugal D, Liao X, Jain MK. Transcriptional control of macrophage polarization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013Jun;33(6):1135-44. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301453

24. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012Mar;122(3):787-95. DOI: 10.1172/JCI59643

25. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Nikiforov NG, Elizova NV, Sobenin IA, Orekhov AN. Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis: the associated features and the peculiarities of the expression of inflammatory genes. *Int J Cardiol.* 2015Apr1;184:436-45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.055

26. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014Jul17;41(1):14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008

27. Parisi L, Gini E, Baci D, Tremolati M, Fanuli M, Bassani B, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? *J Immunol Res.* 2018Jan14;2018:8917804. DOI: 10.1155/2018/8917804

28. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy asthma Immunol.* 2000Jul;85(1):9-18;quiz 18,21. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X

29. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. classically and M2(LPS-) vs.

alternatively activated macrophages. *Front Immunol.* 2019May24;10:1084. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01084

30. Reales-Calderon JA, Aguilera-Montilla N Corbi AL, Molero G, Gil C. Proteomic characterization of human proinflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages and their response to *Candida albicans*. *Proteomics.* 2014Jun;14(12):1503-18. DOI: 10.1002/pmic.201300508

31. Lampiasi N, Russo R, Zito F. The alternative faces of macrophage generate osteoclasts. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9089610. DOI: 10.1155/2016/9089610

32. Rex J, Albrecht U, Ehling C, Thomas M, Zanger UM, Sawodny O, et al. Model-based characterization of inflammatory gene expression patterns of activated macrophages. *PLoS Comput Biol.* 2016Jul27;12(7):e1005018. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005018

33. Porta C, Riboldi E, Ippolito A, Sica A. Molecular and epigenetic basis of macrophage polarized activation. *Semin Immunol.* 2015Aug;27(4):237-48. DOI: 10.1016/j.smim.2015.10.003

34. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014Mar3;6:13. DOI: 10.12703/P6-13

35. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol.* 2014Nov28;5:614. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00614

36. Florencia EF, Debets R, Prens EP. IL-4 downregulates IL-1 β and IL-6 and induces GATA3 in psoriatic epidermal cells: route of action of a Th2 cytokine. *J Immunol.* 2015Aug15;195(4):1744-52. DOI: 10.4049/jimmunol.1401740

37. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007Jan;117(1):175-84. DOI: 10.1172/JCI29881

38. Liu Y, Xu R, Gu H, Zhang E, Qu J, Cao W, et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses. *Biomark Res.* 2021Jan6;9(1):1. DOI: 10.1186/s40364-020-00251-y
39. Dupasquier M, Stoitzner P, Wan H, Cerqueira D, van Oudenaren A, Voerman JS. et al. The dermal microenvironment induces the expression of the alternative activation marker CD301/mMGL in mononuclear phagocytes, independent of IL-4/IL-13 signaling. *J Leukoc Biol.* 2006Oct;80(4):838-49. DOI: 10.1189/jlb.1005564
40. Li C, Xu MM, Wang K, Adler AJ, Vella AT, Zhou B. Macrophage polarization and meta-inflammation. *Transl Res.* 2018Jan;191:29-44. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.10.004
41. Zhou D, Huang C, Lin Z, Zhan S, Kong L, Fang C, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. *Cell Signal.* 2014Feb;26(2):192-7. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.004.
42. Kuznetsova T, Prange KHM, Glass CK, de Winther MPJ. Transcriptional and epigenetic regulation of macrophages in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2020Apr;17(4):216-228. DOI: 10.1038/s41569-019-0265-3
43. Murray PJ. Macrophage polarization. *Annu Rev Physiol.* 2017Feb10;79:541-66. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339
44. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23
45. Кайдашев ИП. Nf-kb-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журнал [Интернет].* 2011 [дата обращения 2021 Март 16];3(35):35-45. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/nf-kb-signalizatsiya-kak-osnova-razvitiya-sistemnogo-vospaleniya-insulinorezistentnosti-lipotoksichnosti-saharnogo-diabeta-2-go-tipa-i>

46. Dorrington MG, Fraser IDC. NF- κ B signaling in macrophages: dynamics, crosstalk, and signal integration. *Front Immunol.* 2019Apr9;10:705. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00705
47. Fujioka S, Niu J, Schmidt C, Sclabas GM, Peng B, Uwagawa T, et al. NF-kappaB and AP-1 connection: mechanism of NF-kappaB-dependent regulation of AP-1 activity. *Mol Cell Biol.* 2004Sep;24(17):7806-19. DOI: 10.1128/MCB.24.17.7806-7819.2004
48. Beurel E, Jope RS. Differential regulation of STAT family members by glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem.* 2008Aug8;283(32):21934-44. DOI: 10.1074/jbc.M802481200
49. Baris S, Alroqi F, Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Ogulur I, Ozen A, et al. Severe early-onset combined immunodeficiency due to heterozygous gain-of-function mutations in STAT1. *J Clin Immunol.* 2016Oct;36(7):641-8. DOI: 10.1007/s10875-016-0312-3.
50. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol.* 2004;5(12):253. DOI: 10.1186/gb-2004-5-12-253
51. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017Sep28;377(13):1217-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1706444
52. Mitchell TJ, John S. Signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling and T-cell lymphomas. *Immunology.* 2005Mar;114(3):301-12. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02091.x
53. Park IH, Li C. Characterization of molecular recognition of STAT3 SH2 domain inhibitors through molecular simulation. *J Mol Recognit.* 2011Mar-Apr;24(2):254-65. DOI: 10.1002/jmr.1047
54. Harrison DA. The Jak/STAT pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012Mar1;4(3):a011205. DOI: 10.1101/cshperspect.a011205

55. Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J Immunol.* 2015Jan1;194(1):21-7. DOI: 10.4049/jimmunol.1401867
56. Seif F, Khoshmirisafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal.* 2017Jun21;15(1):23. DOI: 10.1186/s12964-017-0177-y
57. Trengove MC, Ward AC. SOCS proteins in development and disease. *Am J Clin Exp Immunol.* 2013Feb27;2(1):1-29.
58. Linossi EM, Babon JJ, Hilton DJ, Nicholson SE. Suppression of cytokine signaling: the SOCS perspective. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013Jun;24(3):241-8. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.03.005.
59. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2010Jun25;141(7):1117-34. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.011
60. Stenken JA, Poschenrieder AJ. Bioanalytical chemistry of cytokines-a review. *Anal Chim Acta.* 2015Jan1;853:95-115. DOI: 10.1016/j.aca.2014.10.009
61. Доценко СЯ, Рекалов ДГ, Шеховцева ТГ, Токаренко ИИ, Токаренко АА, Кулинич АВ, и др. Клиническая иммунология: учебно-методическое пособие для студентов и преподавателей стоматологического факультета. Запорожье; 2019. 169 с.
62. Durham GA, Williams JLL, Nasim MT, Palmer TM. Targeting SOCS proteins to control JAK-STAT signalling in disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2019May;40(5):298-308. DOI: 10.1016/j.tips.2019.03.001
63. Yanagisawa LL, Benveniste EN. Correction: SOCS3 deficiency promotes M1 macrophage polarization and inflammation. *J Immunol.* 2016Jul1;197(1):387-9. DOI: 10.4049/jimmunol.1600710
64. Giles EM, Sanders TJ, McCarthy NE, Lung J, Pathak M, MacDonald TT, et al. Regulation of human intestinal T-cell responses by type 1 interferon-STAT1 signaling is disrupted in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* 2017Jan;10(1):184-193. DOI: 10.1038/mi.2016.44

65. Li C, Qu L, Farragher C, Vella A, Zhou B. MicroRNA regulated macrophage activation in obesity. *J Transl Int Med*. 2019Jul11;7(2):46-52. DOI: 10.2478/jtim-2019-0011
66. Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol*. 2011Oct25;11(11):750-61. DOI: 10.1038/nri3088
67. Lamichane S, Dahal Lamichane B, Kwon SM. Pivotal roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their signal cascade for cellular and whole-body energy homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2018Mar22;19(4):949. DOI: 10.3390/ijms19040949.
68. Yao Q, Liu J, Zhang Z, Li F, Zhang C, Lai B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) induces the gene expression of integrin $\alpha_v\beta_5$ to promote macrophage M2 polarization. *J Biol Chem*. 2018Oct26;293(43):16572-16582. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003161.
69. Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:275-97. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130138
70. Appari M, Channon KM, McNeill E. Metabolic regulation of adipose tissue macrophage function in obesity and diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2018Jul20;29(3):297-312. DOI: 10.1089/ars.2017.7060
71. Orliaguet L, Dalmas E, Drareni K, Venteclef N, Alzaid F. Mechanisms of macrophage polarization in insulin signaling and sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020Feb19;11:62. DOI: 10.3389/fendo.2020.00062
72. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011Apr8;332(6026):243-7. DOI: 10.1126/science.1201475
73. Czimmerer Z, Daniel B, Horvath A, Ruckerl D, Nagy G, Kiss M, et al. The transcription factor STAT6 mediates direct repression of inflammatory enhancers

and limits activation of alternatively polarized macrophages. *Immunity*. 2018Jan16;48(1):75-90.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.010

74. Kuuliala K, Kuuliala A, Koivuniemi R, Kautiainen H, Repo H, Leirisalo-Repo M. STAT6 and STAT1 pathway activation in circulating lymphocytes and monocytes as predictor of treatment response in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2016Dec12;11(12):e0167975. DOI: 10.1371/journal.pone.0167975

75. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity pathogenesis: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2017Aug1;38(4):267-296. DOI: 10.1210/er.2017-00111

76. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ, Голик ІВ. Ожиріння - проблема сучасності. *Медсестринство*. 2016;1:23-6.

77. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-Induced Changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016May27;118(11):1786-807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885

78. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019Mar;92:6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005

79. Разина АО, Ачкасов ЕЕ, Руненко СД. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):3-8. DOI:10.14341/OMET201613-8

80. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*. 2016Apr2;387(10026):1377-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X

81. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015Jul;33(7):673-89. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x

82. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. *Compr Physiol*. 2018Dec13;9(1):1-58. DOI: 10.1002/cphy.c170040

83. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig.* 2013May6;4(3):225-32. DOI: 10.1111/jdi.12068

84. Аметов АС, Прудникова МА. Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные аспекты фармакотерапии. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение [Интернет].* 2016. [дата обращения 2021 Март 15]. 4(17):15-20. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-i-saharnyy-diabet-tipa-2-sovremennye-aspekty-farmakoterapii>

85. Аметов АС, Пашкова ЕЮ, Рамазанова ЗД, Дарсигова МН. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение [Интернет].* 2019 [дата обращения 2021 Март 22]. 2(27):57-66. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-kak-neinfektsionnaya-epidemiya-xxi-veka-sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-riskah-i-podhoda-k-farmakoterapii>

86. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017Jun;13(4):851-63. DOI: 10.5114/aoms.2016.58928

87. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer.* 2016Nov26;7(15):2346-59. DOI: 10.7150/jca.16884

88. Daemen S, Schilling JD. The interplay between tissue niche and macrophage cellular metabolism in obesity. *Front Immunol.* 2020Jan22;10:3133. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03133

89. Mathis D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metab.* 2013Jun4;17(6):851-9. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.05.008

90. Mothe-Satney I, Filloux C, Amghar H, Pons C, Bourlier V, Galitzky J, et al. Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice. *Diabetes.* 2012Sep;61(9):2311-9. DOI: 10.2337/db11-1455

91. Richard AJ, Stephens JM. The role of JAK-STAT signaling in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. 2014Mar;1842(3):431-9. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.030
92. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: the case for residual risk reduction after statin treatment. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:24-34. DOI: 10.2174/1874192401105010024
93. Stephens JM, Morrison RF, Pilch PF. The expression and regulation of STATs during 3T3-L1 adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 1996May3;271(18):10441-4. DOI: 10.1074/jbc.271.18.10441
94. Zhao P, Stephens JM. Identification of STAT target genes in adipocytes. *JAKSTAT*. 2013Apr1;2(2):e23092. DOI: 10.4161/jkst.23092
95. Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018Sep;18(9):545-58. DOI: 10.1038/s41577-018-0029-z
96. O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, Winters BR, Diggs BS, Zhu X, et al. Systemic inflammation and insulin sensitivity in obese IFN- γ knockout mice. *Metabolism*. 2012 Aug;61(8):1152-61. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.01.018
97. Cox AR, Chernis N, Bader DA, Saha PK, Masschelin PM, Felix JB, et al. STAT1 dissociates adipose tissue inflammation from insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*. 2020Dec;69(12):2630-41. DOI: 10.2337/db20-0384
98. Majoros A, Platanitis E, Szappanos D, Cheon H, Vogl C, Shukla P, et al. Response to interferons and antibacterial innate immunity in the absence of tyrosine-phosphorylated STAT1. *EMBO Rep*. 2016Mar;17(3):367-82. DOI: 10.15252/embr.201540726
99. Koh EH, Chernis N, Saha PK, Xiao L, Bader DA, Zhu B, et al. miR-30a remodels subcutaneous adipose tissue inflammation to improve insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*. 2018Dec;67(12):2541-53. DOI: 10.2337/db17-1378
100. Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, Odegaard JI, Jouihan H, Morel CR, Heredia JE, et al. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism

and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010Dec28;107(52):22617-22. DOI: 10.1073/pnas.1009152108

101. Lin SY, Yang CP, Wang YY, Hsiao CW, Chen WY, Liao SL, et al. Interleukin-4 improves metabolic abnormalities in leptin-deficient and high-fat diet mice. *Int J Mol Sci*. 2020Jun23;21(12):4451. DOI: 10.3390/ijms21124451.

102. Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT - emerging players in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2018Jan;29(1):55-65. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.001

103. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2010Feb;125(2 Suppl 2):S53-72. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.008

104. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019Nov28;20(23):6008. DOI: 10.3390/ijms20236008

105. Majdoubi A, Kishta OA, Thibodeau J. Role of antigen presentation in the production of pro-inflammatory cytokines in obese adipose tissue. *Cytokine*. 2016Jun;82:112-21. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.01.023

106. Smitka K, Maresova D. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Prague Med Rep*. 2015;116(2):87-111. DOI: 10.14712/23362936.2015.49

107. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017Jul;72:120-43. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.005

108. Castoldi A, Naffah de Souza C, Camara NO, Moraes-Vieira PM. The macrophage switch in obesity development. *Front Immunol*. 2016Jan5;6:637. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00637

109. Wueest S, Konrad D. The controversial role of IL-6 in adipose tissue on obesity-induced dysregulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020Sep1;319(3):E607-E613. DOI: 10.1152/ajpendo.00306.2020

110. El-Mikkawy DME, EL-Sadek MA, EL-Badawy MA, Dalia Samaha. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in

Egyptian adults with overweight and obesity. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2020;47;7:1-7. DOI: 10.1186/s43166-020-00003-8

111. Poniatoski LA, Wojdasiewicz P, Gasik R, Szukiewicz D. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137823. DOI: 10.1155/2015/137823

112. Marginean C, Marginean CO, Iancu M, Szabo B, Cucerea M, Melit LE, et al. The role of TGF- β 1 869 T>C and PPAR γ 2 34 C>G polymorphisms, fat mass, and anthropometric characteristics in predicting childhood obesity at birth: A cross-sectional study according the parental characteristics and newborn's risk for child obesity (the newborns obesity's risk) NOR study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4265. DOI: 10.1097/MD.00000000000004265

113. Организация Объединенных Наций. Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека. Принята резолюцией Генеральной конференции ЮНЕСКО по докладу Комиссии III на 18-м пленарном заседании [Интернет]. 2005 [обновлено 2019 Апр 22; дата обращения 2019 Апр 22]. Доступно: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml

114. НАН України. Етичний кодекс ученого України [Интернет]. 2009 [цитовано 2019 Лют 22]. Постанова загальних зборів НАН України від N2/2009. 2009 Квіт 15. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0002550-09>

115. Clinical Review & Education. World medical association declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects: special communication. [Internet]. 2013 [cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>

116. Мартиросов ЭГ, Николаев ДВ, Руднев СГ. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва: Наука; 2006. 248 с.

117. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363(9403):157-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3.

118. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. BMI classification [Internet]. 2006 [updated 2006 Nov 17, cited 2020 Apr 15]. Available from: <http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm>
119. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr.* 1978Nov;40(3):497-504. DOI: 10.1079/bjn19780152
120. . Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;12(3):175-81.
121. Журавлев ДА. Коротков НС. Открытие новой страницы в истории медицины. Артериальная гипертензия. 2012;18(3):267-270. DOI: 10.25040/aml2020.02-03.068
122. Тихоненко ВМ. Достоинства метода Короткова при мониторинговании артериального давления. *Вестник аритмологии.* 2005;40:36-8.
123. Калмикова ЮС. Методи дослідження у фізичній реабілітації: дослідження фізичного розвитку: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів фізичної культури і спорту напряму підготовки «Здоров'я людини». Харків, 2014. 104 с.
124. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage [An index for the evaluation of vegetative tonus calculated from the data of blood circulation]. *Acta Neuroveg (Wien).* 1966;29(2):250-68. German. DOI: 10.1007/BF01269900
125. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol.* 1998Nov;51(11):903-12. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00081-x
126. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology.* 2005Oct;146(10):4192-9. DOI: 10.1210/en.2004-1520
127. Van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *IJED.* 1986;5:295-315.

128. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-The evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998Sep;6Suppl2:51S-209S.

129. Никитюк ДБ, Мартинчик АН, Батурич АС. и др. Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания: методические рекомендации. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [Интернет]. 2016 [дата обращения 2020 Сент 12]. Доступно: <http://web.ion.ru/files/>.

130. Сорвачева ТН, Мартинчик АН, Пырьева ЕА. Комплексная оценка фактического питания и пищевого статуса детей и подростков: учебное пособие. Москва: ГБОУ ДПО РМАПО; 2014. 73 с.

131. Мартинчик АН, Батурич АС, Баева ВС. и др. Альбом порций продуктов и блюд. Москва: НИИ питания РАМН; 1995. 64 с.

132. Тутельян ВА. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник. Москва: ДеЛи плюс; 2012. 284 с.

133. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990Feb;51(2):241-7. DOI: 10.1093/ajcn/51.2.241

134. Gottasport.com. Harris Benedict formula for women and men [Internet]. 2019 [updated 2019 Nov 17, cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://gottasport.com/weight-loss/71/harris-benedict-formula-for-women-and-men.html>

135. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.

136. Митрошина ЕВ, Мищенко ТА, Ведунова МВ. Определение жизнеспособности клеточных культур: учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского; 2015. 21 с.

137. Derlindati E, Dei Cas A, Montanini B, Spigoni V, Curella V, Aldigeri R, et al. Transcriptomic analysis of human polarized macrophages: more than one role

of alternative activation? PLoS One. 2015Mar23;10(3):e0119751. DOI: 10.1371/journal.pone.0119751

138. Fordham JB, Naqvi AR, Nares S. miR-24 regulates macrophage polarization and plasticity. J Clin Cell Immunol. 2015Oct;6(5):362. DOI: 10.4172/2155-9899.1000362

139. Qu S, Guo Y, Huang ST, Zhu XD. Inhibition of STAT1 sensitizes radioresistant nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2R to radiotherapy. Oncotarget. 2017Jul29;9(9):8303-10. DOI: 10.18632/oncotarget.19690

140. Salguero-Aranda C, Sancho-Mensat D, Sultan S, Reginald A, Chapman L. STAT6 mRNA and protein knockdown using multiple siRNA sequences inhibits proliferation and induces apoptosis of the human colon adenocarcinoma cell line, HT-29. BioRxiv. 2018;4:1-30. DOI: 10.1101/462895

141. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей впливу підвищення маси тіла у молодому віці на якість життя. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(4(4)):390-4.

142. Боряк ХР. Визначення зв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з різною масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):108-13.

143. Vesnina LE, Boriak KhR, Sokolenko VM. Assessment of the dietary energy intake of young people with normal weight and overweight. Світ медицини та біології. 2020;3(73):27-32.

144. Boriak KhR, Vesnina LE. Relationship of the eating behavior features with anthropometric indicators and energy value of the diet in young people with normal weight and overweight. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(12(1)):2586-90.

145. Boriak KhR, Shlykova OA, Izmailova OV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Overweight in young people contributes to the expression of stat1 and stat6 genes in the peripheral blood monocytes, stimulated by IL-4. Проблеми екології та медицини. 2021;25(1-2):62-71.

146. Statpearls.com. Casadei K, Kiel J. Anthropometric measurement [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [updated 2021 Jan 17, cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://gottasport.com/weight-loss/71/harris-benedict-formula-for-women-and-men.html>

147. Jakicic JM, Polley BA, Wing RR. Accuracy of self-reported exercise and the relationship with weight loss in overweight women. *Med Sci Sports Exerc.* 1998Apr;30(4):634-8. DOI: 10.1097/00005768-199804000-00024

148. Sebo P, Herrmann FR, Haller DM. Accuracy of anthropometric measurements by general practitioners in overweight and obese patients. *BMC Obes.* 2017Jun29;4:23. DOI: 10.1186/s40608-017-0158-0

149. Amato MC, Guarnotta V, Giordano C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. *J Endocrinol Invest.* 2013Jul-Aug;36(7):537-43. DOI: 10.3275/8943

150. Sarac F, Paryldar S, Duman E, Saygyl F, Tuzun M, Yylmaz C. Quality of life for obese women and men in Turkey. *Prev Chronic Dis.* 2007Jul;4(3):A50.

151. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation.* 2012Jul3;126(1):126-32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213

152. Нікіфорова ЯВ. Взаємозв'язок харчової поведінки з метаболічними чинниками ризику. *Сучасна гастроентерологія.* 2015;3(83):113-21.

153. Гриньова МВ, Коновал НО. Вплив збалансованого харчування у забезпеченні здорового способу життя студента. В: Наукові записки Кіровоградського державного педагогічного університету ім. В. Винниченка. Вип. 131. 2014. с. 3-5.

154. Боряк ХР, Весніна ЛЕ, Колінько ЛМ. Вплив підвищення маси тіла у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»: тези доповідей; 2018;16 листопада; Полтава. Полтава; 2018. с. 43.

155. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Особливості впливу підвищення маси тіла на показники якості життя молодих осіб. Матеріали XXIII Міжнародного

медичного конгресу студентів та молодих вчених: тези доповідей; 2019; 15-17 квітня; Тернопіль. Тернопіль, Укрмедкнига; 2019. с. 286-7.

156. Боряк ХР. Визначення взаємозв'язку калорійності харчового раціону з антропометричними показниками і станом серцево-судинної системи у жінок молодого віку. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку»: тези доповідей; 2020; 8-10 квітня; Вінниця. Вінниця; 2020. с. 484.

157. Боряк ХР. Особливості харчового раціону чоловіків молодого віку з різною масою тіла. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених: тези доповідей; 2020; 3-15 квітня; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 210.

158. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок особливостей харчової поведінки та якості життя у молодих жінок із різною масою тіла. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»: тези доповідей; 2020; 22-23 жовтня; Полтава. Полтава; 2020. с. 9-11.

159. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження та стану вегетативної нервової системи у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2020; 27 листопада; Полтава. Полтава; 2020. с. 33.

160. Bourlier V, Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Decaunes P, Wdziekonski B, Galitzky J, et al. TGFβ family members are key mediators in the induction of myofibroblast phenotype of human adipose tissue progenitor cells by macrophages. PLoS ONE 7(2): e31274. DOI: 10.1371/journal.pone.0031274

161. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників та особливостей харчової поведінки з рівнем СРБ і TGF-β1 у молодих осіб із різною масою тіла. В: Збірник матеріалів конф. фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»: тези доп.; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків; 2021. с. 16-18.

162. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей експресії генів *stat1* і *stat6* в моноцитах/макрофагах периферичної крові в залежності від маси тіла. В: Збірник матеріалів III науково-практичну конференцію студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»: тези доп.; 2021 трав. 12; Харків. Харків; 2021. с.43.

163. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014Jun;10(6):364-76. DOI: 10.1038/nrendo.2014.44

164. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2013Jan;9(1):13-27. DOI: 10.1038/nrendo.2012.199

165. Ruggiero AD, Key CC, Kavanagh K. Adipose tissue macrophage polarization in healthy and unhealthy obesity. *Front Nutr.* 2021Feb17;8:625331. DOI: 10.3389/fnut.2021.625331

166. Козак ХІ, Марущак МІ. Поширеність аліментарного ожиріння і фактори, що сприяють його розвитку. *Медсестринство.* 2017;3:27-9.

167. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017Jul;18(7):715-23. DOI: 10.1111/obr.12551

168. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017Dec16;390(10113):2627-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3

169. Santo Domingo L, Scheimann AO. Overview of the epidemiology and management of childhood obesity. *Minerva Pediatr.* 2012Dec;64(6):607-13.

170. James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond).* 2008Dec;32 Suppl7:S120-6. DOI: 10.1038/ijo.2008.247

171. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2017;80(2):101-5. DOI: 10.1016/j.hgmx.2016.06.011

172. Oussaada SM, van Galen KA, Coومان MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019Mar;92:26-36. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.012

173. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013Sep;16(3):143-52. DOI: 10.5223/pghn.2013.16.3.143

174. Савченко ЛВ, Кайдашев ІП. Роль деяких прозапальних цитокінів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння. *Проблеми екології та медицини*. 2015;19(3-4):7-9.

175. You W, Tang Q, Zhang C, Wu J, Gu C, Wu Z, et al. IL-26 promotes the proliferation and survival of human gastric cancer cells by regulating the balance of STAT1 and STAT3 activation. *PLoS One*. 2013May21;8(5):e63588. DOI: 10.1371/journal.pone.0063588

176. Кайдашев ІП. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации. *Український медичний часопис*. 2013;5(97):103-8.

177. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993Jan1;259(5091):87-91. DOI: 10.1126/science.7678183

178. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1821-30. DOI: 10.1172/JCI19451.

179. Catrysse L, van Loo G. Adipose tissue macrophages and their polarization in health and obesity. *Cell Immunol*. 2018Aug;330:114-9. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.03.001

180. Hou J, Shi J, Chen L, Lv Z, Chen X, Cao H, et al. M2 macrophages promote myofibroblast differentiation of LR-MSCs and are associated with pulmonary fibrogenesis. *Cell Commun Signal*. 2018Nov23;16(1):89. DOI: 10.1186/s12964-018-0300-8

181. Piccolo V, Curina A, Genua M, Ghisletti S, Simonatto M, Sabo A, et al. Opposing macrophage polarization programs show extensive epigenomic and transcriptional cross-talk. *Nat Immunol*. 2017May;18(5):530-40. DOI: 10.1038/ni.3710

182. Kress TR, Sabo A, Amati B. MYC: connecting selective transcriptional control to global RNA production. *Nat Rev Cancer*. 2015Oct;15(10):593-607. DOI: 10.1038/nrc3984

183. Qiao Y, Giannopoulou EG, Chan CH, Park SH, Gong S, Chen J, et al. Synergistic activation of inflammatory cytokine genes by interferon- γ -induced chromatin remodeling and toll-like receptor signaling. *Immunity*. 2013Sep19;39(3):454-69. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.009

184. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. Geneva, Switzerland; 2014 [updated 2019 June 15, cited 2019 Nov 5]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf;jsessionid=BB860462C3FC4C6538C33CED007B50A3?sequence=1

185. World Health Organization. BMI Classification [Internet]. 2016. [updated 2019 June 22, cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

186. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med*. 2009Nov;121(6):21-33. DOI: 10.3810/pgm.2009.11.2074

187. Ezzati M, Lopez Alan D, Rodgers A, Murray Christopher JL, editors. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2004; [cited 2020 Nov 22]. 1200 p. Available from:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42792/9241580348_eng_Volume1.pdf?sequence=1

188. Eriksson Hogling D, Backdahl J, Thorell A, Ryden M, Andersson DP. Metabolic impact of body fat percentage independent of body mass index in women with obesity remission after gastric bypass. *Obes Surg*. 2020Mar;30(3):1086-92. DOI: 10.1007/s11695-019-04304-6

189. Mlinar B, Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clin Chem Lab Med*. 2011Sep6;49(12):1925-35. DOI: 10.1515/CCLM.2011.697

190. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*. 2020Feb;9(1):80-93. DOI: 10.21037/g.s.2019.12.03

191. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1967Jul;67(1):48-59. DOI: 10.7326/0003-4819-67-1-48

192. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000Dec;8(9):605-19. DOI: 10.1038/oby.2000.79

193. Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes (Lond)*. 2005Jun;29(6):650-5. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802944

194. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol*. 2017Sep14;8:665. DOI: 10.3389/fphys.2017.00665

195. Lambert EA, Esler MD, Schlaich MP, Dixon J, Eikelis N, Lambert GW. Obesity-associated organ damage and sympathetic nervous activity. *Hypertension*. 2019Jun;73(6):1150-59. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11676

196. Кентеш ОП, Немеш МІ, Паламарчук ОС, Костенчак-Свистак ОЄ, Фекета ВП. Залежність складових компонентів маси тіла від функціонального

стану автономної регуляції у здорових осіб чоловічої статі молодого віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;4:81-8.

197. Pimenta FB, Bertrand E, Mograbi DC, Shinohara H, Landeira-Fernandez J. The relationship between obesity and quality of life in Brazilian adults. *Front Psychol.* 2015 Jul 14;6:966. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00966

198. World Health Organization. WHOQOL measuring quality of life: programme on mental health. [Internet]. 1997. [updated 2019 June 22, cited 2019 Nov 15]. Available from: https://www.who.int/mental_health/media/68.pdf

199. Дудар ЛВ, Гончаренко ЛІ, Овдій МО, Бруханська ВС. Вплив надмірної ваги на якість життя осіб молодого віку. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2012;4(70):19-20.

200. Дуб ММ, Мелега КП. Сучасні підходи до фізичної реабілітації осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням в умовах нагляду у вузі. *Молода спортивна наука України.* 2012;3:87-94.

201. Мелега КП, Дуб ММ, Дуло ОА, Мелега ОО. Якість життя студенток молодших курсів з різним індексом маси тіла. В: *Фізична культура, спорт та здоров'я нації: збірник наукових праць.* Вип 12. Вінниця; 2011. с. 236-41.

202. Павлова Ю, Тулайдан В, Виноградський Б. Вплив фізичної активності на якість життя студентів. В: *Вісник Чернігівського національного педагогічного університету.* Серія: Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт. Вип. 91, т. 1; Чернігів, 2011. с. 350-5.

203. Qi L. Personalized nutrition and obesity. *Ann Med.* 2014Aug;46(5):247-52. DOI: 10.3109/07853890.2014.891802

204. Дудар ЛВ, Овдій МО. Роль харчової поведінки та режиму харчування в розвитку надлишкової маси тіла в осіб молодого віку. *Сучасна гастроентерологія.* 2013;4(72):31-5.

205. van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep.* 2018Apr25;18(6):35. DOI: 10.1007/s11892-018-1000-x

206. Леонова ЕН. Социально-психологические типы пищевого поведения. Вестник Удмурского университета. Серия Философия. Психология. Педагогика. 2017;27(2):174-81.

207. Жунисова МБ, Шалхарова ЖН, Нускабаева ГО, Садыкова КЖ, Маденбай КМ, Гржибовский АМ. Психоэмоциональный стресс как предиктор типа пищевого поведения в Казахстане. Экология человека. 2015;5:36-45.

208. Вознесенская ТГ. Расстройства пищевого поведения при ожирении их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2004;1(2):2-6. DOI:10.14341/2071-8713-4893

209. Yousif MM, Kaddam LA, Humeda HS. Correlation between physical activity, eating behavior and obesity among Sudanese medical students Sudan. BMC Nutr. 2019Feb6;5:6. DOI: 10.1186/s40795-019-0271-1

210. Ahluwalia N, Dwyer J, Terry A, Moshfegh A, Johnson C. Update on NHANES dietary data: focus on collection, release, analytical considerations, and uses to inform public policy. Adv Nutr. 2016 Jan15;7(1):121-34. DOI: 10.3945/an.115.009258

211. Палько НС, Давидович ОЯ, Турчиняк МК. Проблеми раціонального харчування та продовольчої безпеки в Україні. Технічні науки. 2017;18:146-53.

212. Чернова НН, Балыкова ОП, Громова ЕВ, Китаева ЛИ, Кожевникова АЮ. Оценка суточного рациона питания студентов медицинского института [Интернет]. 2017 [дата обращения 2020 Сент 22]; 4:1-9. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sutochnogo-ratsiona-pitaniya-studentov-meditsinskogo-institutu>

213. Sartorius K, Sartorius B, Madiba TE, Stefan C. Does high-carbohydrate intake lead to increased risk of obesity? A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2018Feb8;8(2):e018449. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018449

214. Stepien M. How are components of dietary intake, dietary composition, foods, and nutrients related to obesity and weight gain? In: Romieu I, Dossus L, Willett WC, editors. Energy Balance and Obesity. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 2017;4(10):1-138.

215. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. 2013Feb;56(2):284-93. DOI 10.1007/s00125-012-2752-5
216. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2018Jun;162(2):79-82. DOI: 10.5507/bp.2018.015
217. Juhas U, Ryba-Stanisławowska M, Szargiej P, Mysliwska J. Different pathways of macrophage activation and polarization. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015Apr22;69:496-502. DOI: 10.5604/17322693.1150133
218. Glass CK, Natoli G. Molecular control of activation and priming in macrophages. *Nat Immunol*. 2016Jan;17(1):26-33. DOI: 10.1038/ni.3306
219. Kang YH, Biswas A, Field M, Snapper SB. STAT1 signaling shields T cells from NK cell-mediated cytotoxicity. *Nat Commun*. 2019 Feb22;10(1):912. DOI: 10.1038/s41467-019-08743-8
220. Hah N, Benner C, Chong LW, Yu RT, Downes M, Evans RM. Inflammation-sensitive super enhancers form domains of coordinately regulated enhancer RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015Jan20;112(3):E297-302. DOI: 10.1073/pnas.1424028112
221. Hong F, Pan S, Guo Y, Xu P, Zhai Y. PPARs as nuclear receptors for nutrient and energy metabolism. *Molecules*. 2019Jul12;24(14):2545. DOI: 10.3390/molecules24142545
222. Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat Rev Endocrinol*. 2017Jan;13(1):36-49. DOI: 10.1038/nrendo.2016.135
223. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gomez G. PPARs and metabolic disorders associated with challenged adipose tissue plasticity. *Int J Mol Sci*. 2018Jul21;19(7):2124. DOI: 10.3390/ijms19072124

224. Dubois V, Eeckhoutte J, Lefebvre P, Staels B. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. *J Clin Invest*. 2017Apr3;127(4):1202-1214. DOI: 10.1172/JCI88894
225. Stienstra R, Duval C, Muller M, Kersten S. PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Res*. 2007;2007:95974. DOI: 10.1155/2007/95974
226. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, et al. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007Jun28;447(7148):1116-20. DOI: 10.1038/nature05894
227. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, Zhang L, Smith KL, Morel CR, et al. Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab*. 2006Jul;4(1):13-24. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.05.011
228. Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta*. 2007Aug;1771(8):926-35. DOI: 10.1016/j.bbalip.2007.02.013
229. Zhang C, Deng J, Liu D, Tuo X, Yu Y, Yang H, et al. Nuciferine inhibits proinflammatory cytokines via the PPARs in LPS-Induced RAW264.7 cells. *Molecules*. 2018 Oct 22;23(10):2723. DOI: 10.3390/molecules23102723
230. Chung SW, Kang BY, Kim SH, Pak YK, Cho D, Trinchieri G, et al. Oxidized low density lipoprotein inhibits interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages via direct interactions between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*. 2000Oct20;275(42):32681-7. DOI: 10.1074/jbc.M002577200
231. Smith TD, Tse MJ, Read EL, Liu WF. Regulation of macrophage polarization and plasticity by complex activation signals. *Integr Biol (Camb)*. 2016Sep12;8(9):946-55. DOI: 10.1039/c6ib00105j
232. Dalia ME El-Mikkawy, Maha A EL-Sadek, Mohja A EL-Badawy, Samaha D. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2020;47:1-7. DOI: 10.1186/s43166-020-00003-8

233. Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000Dec;8(9):673-5. DOI: 10.1038/oby.2000.86

234. Beyer TA, Narimatsu M, Weiss A, David L, Wrana JL. The TGF β superfamily in stem cell biology and early mammalian embryonic development. *Biochim Biophys Acta.* 2013Feb;1830(2):2268-79. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.08.025

235. Gong D, Shi W, Yi SJ, Chen H, Groffen J, Heisterkamp N. TGF β signaling plays a critical role in promoting alternative macrophage activation. *BMC Immunol.* 2012Jun15;13:31. DOI: 10.1186/1471-2172-13-31

236. Wang C. Obesity, inflammation, and lung injury (OILI): the good. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:978463. DOI: 10.1155/2014/978463

237. Василенко МА. Роль тканеспецифической продукции адипокинов и провоспалительных молекул в развитии инсулинорезистентности при ожирении [автореферат]. Калининград: Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; 2016. 23 с.

238. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000Sep;85(9):3338-42. doi: 10.1210/jcem.85.9.6839

239. Лимарева ЛВ, Гинзбург ММ, Сазонова ОВ, Галицкая АВ, Данильченко ОП, Богуш ВВ, и др. Оценка взаимосвязи маркеров воспаления, адипокинов и параметров липидного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Вопросы питания.* 2017;86(1):41-7.

240. Gonzalez-Jimenez E. Obesity and its influence on mediators of inflammation: clinical relevance of C-reactive protein in obese subjects. *Adiposity - omics and molecular understanding.* Jan Oxholm Gordeladze, IntechOpen, 2017:73-81. DOI: 10.5772/64881

241. Rajesh Y, Sarkar D. Association of adipose tissue and adipokines with development of obesity-induced liver cancer. *Int J Mol Sci.* 2021Feb 22;22(4):2163. DOI: 10.3390/ijms22042163

242. Ishii S, Karlamangla AS, Bote M, Irwin MR, Jacobs DR Jr, Cho HJ, et al. Gender, obesity and repeated elevation of C-reactive protein: data from the CARDIA cohort. *PLoS One.* 2012;7(4):e36062. DOI: 10.1371/journal.pone.0036062

243. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013Mar;14(3):232-44. DOI: 10.1111/obr.12003

244. Lee MJ. Transforming growth factor beta superfamily regulation of adipose tissue biology in obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018Apr;1864(4Pt A):1160-1171. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.01.025

245. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, Gavrilova O, Malek R, Chen W, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- β /Smad3 signaling. *Cell Metab.* 2011Jul6;14(1):67-79. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.04.013

246. Ottobelli Chielle E, Muller Ogliari V, de Carvalho D, Pertile Remor A. Influence of obesity and overweight on transforming growth factor beta 1 levels and other oxidative and cardiometabolic parameters. *Clinical & Biomedical Research.* 2018;38(3):273-80.

ДОДАТОК А.**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей впливу підвищення маси тіла у молодому віці на якість життя. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(4(4)):390-4.
2. Боряк ХР. Визначення зв'язку реакції серцево-судинної системи та вегетативної регуляції на фізичне навантаження у осіб з різною масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):108-13.
3. Vesnina LE, Boriak KhR, Sokolenko VM. Assessment of the dietary energy intake of young people with normal weight and overweight. Світ медицини та біології. 2020;3(73):27-32.
4. Boriak KhR, Vesnina LE. Relationship of the eating behavior features with anthropometric indicators and energy value of the diet in young people with normal weight and overweight. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(12(1)):2586-90.
5. Boriak KhR, Shlykova OA, Izmailova OV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Overweight in young people contributes to the expression of stat1 and stat6 genes in the peripheral blood monocytes, stimulated by IL-4. Проблеми екології та медицини. 2021;25(1-2):62-71
6. Боряк ХР, Весніна ЛЕ, Колінько ЛМ. Вплив підвищення маси тіла у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»: тези доповідей; 2018;16 листопада; Полтава. Полтава; 2018. с. 43.
7. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Особливості впливу підвищення маси тіла на показники якості життя молодих осіб. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених: тези доповідей; 2019; 15-17 квітня; Тернопіль. Тернопіль, Укрмедкнига; 2019.с. 286-7.
8. Боряк ХР. Визначення взаємозв'язку калорійності харчового раціону з антропометричними показниками і станом серцево-судинної системи у жінок

молодого віку. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку»: тези доповідей; 2020;8-10 квітня; Вінниця. Вінниця; 2020. с. 484.

9. Боряк ХР. Особливості харчового раціону чоловіків молодого віку з різною масою тіла. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених: тези доповідей; 2020;3-15 квітня; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 210.

10. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок особливостей харчової поведінки та якості життя у молодих жінок із різною масою тіла. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»: тези доповідей; 2020;22-23 жовтня; Полтава. Полтава; 2020. с. 9-11.

11. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження та стану вегетативної нервової системи у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2020;27 листопада; Полтава. Полтава; 2020. с. 33.

12. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників та особливостей харчової поведінки з рівнем СРБ і TGF- β 1 у молодих осіб із різною масою тіла. Збірник матеріалів конференції- фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»: тези доповідей; 2021 січ. 18-20; Харків. Харків; 2021. с.16-18.

13. Боряк ХР, Весніна ЛЕ. Визначення особливостей експресії генів stat1 і stat6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові в залежності від маси тіла. Збірник матеріалів III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»: тези доповідей; 2021 трав. 12; Харків. Харків; 2021. с.43.

ДОДАТОК Б.**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2018» м. Полтава, 16 листопада 2018 року (тези, усна доповідь).

2. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 року (тези).

3. XVII науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку» м. Вінниця, 8-10 квітня 2020 року (тези).

4. XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених м. Тернопіль, 3-15 квітня 2020 року (тези).

5. Міжнародна науково-практична конференція «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» м. Полтава, 22-23 жовтня 2020 року (тези, усна доповідь).

6. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я» м. Полтава, 27 листопада 2020 року (тези, усна доповідь).

7. Конференція-фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття» м. Харків, 18-20 січня 2021 року (тези, усна доповідь).

8. III науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» м. Харків, 12 травня 2021 року (тези, усна доповідь).