



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Даренская М.А.¹, Юзвак Н.А.¹, Рычкова Л.В.¹, Семенова Н.В.¹, Прохорова Ж.В.¹, Митюкова Т.А.², Басалай А.А.², Полулях О.Е.², Колесникова Л.И.¹

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск, Россия;

²ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», 220000, Минск, Республика Беларусь

Экзогенно-конституциональное ожирение (ЭКОЖ) — распространенное хроническое заболевание, связанное с избыточным потреблением калорий и недостаточным их расходом. Окислительный стресс играет ключевую роль в развитии ожирения и его осложнений, отражая дисбаланс между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защитой. Ожирение, в свою очередь, провоцирует системный окислительный стресс, который вызывает повреждение клеточных структур, ДНК, липидов и белков. Хроническое воспаление, характерное для ожирения, нарушает липидный обмен и усиливает окислительный стресс. Раннее выявление показателей окислительного стресса и воспалительных факторов у подростков с ЭКОЖ может способствовать предотвращению развития хронических заболеваний. В связи с этим, целью нашей работы являлась оценка показателей окислительного повреждения биосубстратов, факторов воспаления и их взаимосвязей у подростков с ЭКОЖ. В исследовании приняли участие 114 подростков в возрасте 12-17 лет. Группа подростков с ожирением состояла из 52 человек, из них 28 юношей и 24 девушки. В качестве контрольной группы использовали данные 62 подростков: 29 юношей и 33 девушки соответствующего возраста и пола. Применялись иммуноферментные и статистические методы исследования. Отмечено увеличение уровня маркеров повреждения ДНК (8-OHdG), белков (КПОБ), а также снижение уровня антиоксидантных ферментов (ГПО) в крови у подростков с ЭКОЖ. Кроме того, у пациентов основной группы наблюдались изменения в цитокиновом профиле, характерные для хронического воспаления: увеличенные уровни СРБ и IL-6, сниженные уровни IL-4. Анализ корреляций подтвердил связь между различными показателями воспаления и параметрами окислительного повреждения в исследуемых группах. Понимание механизмов развития ожирения еще в подростковом возрасте будет способствовать разработке эффективных стратегий по предупреждению и терапии ожирения.

Ключевые слова: подростки; ожирение; окислительный стресс; антиоксидантная защита

Для цитирования: Даренская М.А., Юзвак Н.А., Рычкова Л.В., Семенова Н.В., Прохорова Ж.В., Митюкова Т.А., Басалай А.А., Полулях О.Е., Колесникова Л.И. Показатели окислительного стресса и факторы воспаления у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (12): 641-649.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-12-641-649>
EDN: ALAYOD

Для корреспонденции: Даренская Марина Александровна, д-р биол. наук, профессор РАН, гл. науч. сотр. лаб. патофизиологии; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность. Исследование выполнялось с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Поступила 02.09.2024

Принята к печати 12.09.2024

Опубликовано 20.11.2024

Darenskaya M.A.¹, Yuzvak N.A.¹, Rychkova L.V.¹, Semenova N.V.¹, Prokhorova Zh.V.¹, Mityukova T.A.², Basalai A.A.², Polulyakh O.E.², Kolesnikova L.I.¹

PARAMETERS OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION FACTORS IN ADOLESCENTS WITH EXOGENOUS CONSTITUTIONAL OBESITY

¹Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, Russia;

²Institute of physiology National Academy of Sciences of Belarus, 220000, Minsk, Belarus

Exogenous constitutional obesity (ECOG) is a common chronic disease associated with excessive calorie intake and insufficient expenditure. Oxidative stress plays a key role in the development of obesity and its complications, disrupting the balance between free radical formation and antioxidant protection. Obesity provokes systemic oxidative stress, which causes damage to cellular structures, DNA, lipids and proteins. Chronic inflammation, characteristic of obesity, disrupts lipid metabolism and increases oxidative stress. Early detection of indicators of oxidative stress and inflammatory factors in adolescents with ECOG can help prevent the development of chronic diseases. The aim of our work was to assess the indicators of oxidative damage and inflammatory factors in adolescents with ECOG. The study involved 114 adolescents aged 12-17 years. The group of obese adolescents consisted of 52 people, 28 of them boys and 24 girls. Data from 62 adolescents were used as a control group: 29 boys and 33 girls. Enzyme immunoassay and statistical research methods were used. The study revealed an increase in the level of DNA damage markers (8-OHdG), proteins (AOPP), as well as a decrease in the level of antioxidant enzymes (GPX) in the blood of adolescents with ECOG. In addition, changes in the

cytokine profile characteristic of chronic inflammation were observed in patients of the main group: increased levels of CRP and IL-6, decreased levels of IL-4. Correlation analysis confirmed the relationship between various indicators of inflammation and parameters of oxidative damage in the study groups. Thus, the results of the study confirm the data on the relationship between ECOG and chronic inflammation, as well as oxidative stress.

Key words: adolescents; obesity; oxidative stress; antioxidant defense

For citation: Darenskaya M.A., Yuzvak N.A., Rychkova L.V., Semenova N.V., Prokhorova Zh.V., Mityukova T.A., Basalai A.A., Polulyakh O.E., Kolesnikova L.I. Parameters of oxidative stress and inflammation factors in adolescents with exogenous constitutional obesity. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (12): 641-649 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-12-641-649>

EDN: ALAYOD

For correspondence: *Darenskaya Marina Alexandrovna*, Doctor of Biological Sciences, Professor of the RAS, Leading researcher of the Laboratory of Pathophysiology; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Information about authors:

Darenskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>;

Yuzvak N.A., <https://orcid.org/0009-0007-9812-8836>;

Rychkova L.V., <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>;

Semenova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>;

Prokhorova Zh.V., <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>;

Mityukova T.A., <https://orcid.org/0009-0009-7503-6634>;

Basalai A.A., <https://orcid.org/0000-0002-1878-9623>;

Polulyakh O.E., <https://orcid.org/0000-0002-4582-5378>;

Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>.

Conflict of interests. *The authors declare no conflict of interests.*

Funding. *The study had no sponsor support.*

Acknowledgment. *This work was carried out using the equipment of the Center for the Development of Progressive Personalized Health Technologies of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk.*

Received 02.09.2024

Accepted 12.09.2024

Published 20.11.2024

Введение. Экзогенно-конституциональное ожирение (ЭКОЖ) — комплексное хроническое заболевание, основанное на избыточном потреблении калорий и недостаточном их расходе [1]. ЭКОЖ является наиболее распространенным (до 95% всех наблюдений) видом ожирения, тогда как вторичное ожирение, связанное с эндокринными болезнями, поражением ЦНС и других систем, встречается значительно реже [2,3]. Ожирение относится к сложным метаболическим нарушениям многофакторного происхождения. Известно, что окислительный стресс (ОС) играет роль решающего фактора, объединяющего ожирение и связанные с ним осложнения [4]. Стабильность гомеостаза организма зависит от окислительно-восстановительных процессов и нарушение этого баланса приводит к накоплению токсичных продуктов, активации деструктивных процессов и ОС, вызванному дисбалансом между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защитой (АОЗ) [5]. Ожирение само по себе может вызывать системный ОС посредством различных биохимических механизмов, таких как образование супероксида из НАДФН-оксидаз, окислительное фосфорилирование, аутоокисление глицеральдегида, активация протеинкиназы C, а также полиольные и гексозаминовые пути [6]. Другие факторы, которые также способствуют ОС при ожирении, включают гиперлептемию, низкую активность АОЗ, хроническое воспаление, выработку свободных радикалов, нарушение функции митохондрий, дисбаланс антиоксидантной системы и другие метаболические нарушения [7].

Прогрессирование реакций ОС приводит к интен-

сивному накоплению в организме продуктов, выступающих в качестве маркеров повреждения различных клеточных компонентов. Избыток свободных радикалов, образующихся в результате метаболизма, наносит повреждения клеточным структурам, ДНК, липидам и белкам, усугубляя ОС. Продукты пероксидации являются ключевыми в механизмах развития деструктивных процессов в клеточных мембранах [8]. Окисленные липиды и белки могут быть цитотоксическими, вызывать повреждение мембран и мембранно-связанных рецепторов, провоцировать ферментативную дисфункцию, нарушать сигнальные каскады, активировать провоспалительные процессы [9].

Известно, что ожирение тесно связано с хроническим воспалением, что приводит к повышенной выработке провоспалительных цитокинов и, как следствие, к усилению ОС [10]. Изменение цитокинового профиля при ожирении характеризуется увеличением в организме уровня провоспалительных и снижением содержания противовоспалительных цитокинов, что позволяет рассматривать ожирение как субклинический хронический воспалительный процесс с развитием локального воспаления в жировой ткани [11]. Изменения в цитокиновом профиле при ожирении (преобладание провоспалительных цитокинов) подтверждают субклинический характер хронического воспаления при этом заболевании. Локальное воспаление в жировой ткани становится основой для повышенной продукции активных форм кислорода (АФК) и развития ОС. ОС и воспаление присутствуют у детей без сопутствующих

заболеваний в начале ожирения [11]. Снижение уровня хронического воспаления и ОС в детстве может предотвратить последующие метаболические нарушения [12]. Раннее выявление ОС и воспалительных факторов у детей с избыточным весом позволит профилактировать развитие хронических заболеваний.

Актуальными представляются исследования по выявлению связи между ожирением, хроническим воспалительным состоянием и ОС, что требует дальнейших исследований по изучению ОС различных клеточных биосубстратов и воспалительных факторов у детей и подростков данной когорты.

Целью работы явилась оценка реакций окислительного повреждения биосубстратов, факторов воспаления и их взаимосвязей у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 114 подростков в возрасте 12-17 лет. Группа подростков с ожирением состояла из 52 человек, из них 28 юношей и 24 девушки. Контрольную группу составили 62 подростка: 29 юношей и 33 девушки соответствующего возраста и пола. Набор субъектов в группы производился на территории Иркутской области методом сплошной выборки в рамках ежегодного профилактического осмотра. Верификация диагнозов и разделение на группы проведены согласно «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков» (2015 г.).

Критерии включения в группы с экзогенно-конституциональным ожирением: возраст 12-17 лет; избыток массы тела более 95 перцентиля для данного роста, возраста и пола; постоянное, с момента рождения, проживание ребенка на территории данного поселения; отсутствие на момент включения в исследование и, по меньшей мере, за один месяц до него острых или обострения хронических заболеваний; подписание родителями/законными представителями подростков, а также подростками старше 15 лет информированного добровольного согласия.

Критерии исключения: симптоматические, генетические, нейроэндокринные формы ожирения; прием лекарственных препаратов, которые могли бы оказать влияние на массу тела и оцениваемые метаболические параметры; задержка физического развития (SDS роста менее -2 для данного возраста и пола по референсным таблицам ВОЗ); дефицит веса (SDS веса менее -2 для данного возраста и пола по референсным таблицам ВОЗ)

Критерии включения в контрольные группы: возраст 12-17 лет; нормальная масса тела; принадлежность к 1-й группе здоровья; подписание родителями/законными представителями подростков, а также подростками старше 15 лет информированного добровольного согласия.

Взятие крови из периферического кровотока осуществляли утром натощак из локтевой вены с помощью одноразовых вакуумных систем с 8 до 9 часов утра, у девушек – с учетом фаз менструального цикла (на 3-9-й день менструального цикла).

Для диагностики экзогенно-конституционального ожирения определяли показатель SDS (standard deviation score – стандартное отклонение) ИМТ с помощью программы ВОЗ Antro Plus, 2009. Избыточная масса тела устанавливалась при SDS ИМТ от +1,0 до

+2,0 (85–95-й перцентили), ожирение – более +2,0 (выше 95-го перцентиля) (I степень: SDS ИМТ 2,0 – 2,5; II степень: SDS ИМТ 2,6 – 3,0) [13]. У всех подростков проводился анализ истории развития, осмотр, измерение длины и массы тела, уровня артериального давления (систолическое артериальное давление (САД, мм. рт. ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, мм. рт. ст.)), оценивался уровень гликемии натощак. При выявлении ожирения проводилось анкетирование с целью оценки наследственной отягощенности, пищевого статуса и физической активности, для исключения вторичных форм ожирения – исследование гормонального статуса, осмотр эндокринолога, невролога.

Интенсивность процессов окислительного повреждения ДНК оценивали по уровню 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG). 8-OHdG определяли в сыворотке крови с использованием коммерческих тест-систем Cloud-Clone Corp. (США) при $\lambda=450$ нм. Конечные продукты окисления белков (КПОБ) определяли в плазме крови с помощью коммерческих тест-систем «Immundiagnostik» (Германия) при $\lambda=340$ нм. Измерения проводили на иммуноферментном анализаторе MultiSkan ELX808 (Biotek, США). Конечные продукты гликозилирования (КПГ) определяли в сыворотке крови с использованием коммерческих тест-систем Cloud-Clone Corp. (США) при $\lambda=450$ нм. Оксид азота (NO) определяли в сыворотке крови с использованием коммерческих тест-систем Cloud-Clone Corp. (США) при $\lambda=540$ нм на спектрофотометре BTS-350 BioSystems (Испания). Активность ферментов глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатион-S-трансферазы (Г-S-T). Содержание ГПО и Г-S-T измеряли с помощью набора реагентов Cloud-Clone Corp. (США) на иммуноферментном анализаторе MultiSkan ELX808 (Biotek, США).

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ), Th1-провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) и Th2-противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10) оценивали иммуноферментным методом используя панели моноклональных антител (АО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск). Измерения проводили на микропланшетном фотометре (Multiskan EX, Финляндия).

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; последний пересмотр – Форталеза, Бразилия, октябрь 2013). Данное исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка № 9 от 08.10.2014.). Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью интегрированной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных в программе STATISTICA 10.0 Stat-Soft.Inc., США. Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерий согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Вследствие неправильности распре-

деления данных оценку различий количественных показателей между исследуемыми группами проводили с использованием критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney (U-test)). Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали наличие статистически значимых различий в уровнях показателя деструкции ДНК — 8-ОНдГ, показателя окисления белков — КПОБ, а также уровня фермента антиоксидантной защиты — ГПО (табл. 1).

Таблица 1

Уровень компонентов окислительного повреждения ДНК, белков, КПП и глутатионового статуса у подростков с ЭКОЖ (Me [Q1;Q3]).

Группы/Показатели	8-ОНдГ, нг/мл	КПОБ, нмоль/л	КПП, нг/мл	NO, мкмоль/л	ГПО, нг/мл	Г-S-T, нг/мл
Контрольная группа (юноши)	1,47 [1,09; 2,04]	9,86 [8,11; 13,69]	2387,28 [1889,11; 2825,90]	131,87 [59,58; 239,07]	23,53 [11,04; 63,98]	12,69 [9,25; 14,15]
Группа с ЭКОЖ (юноши)	2,16 [1,59; 2,68]*	12,57 [11,10; 15,65]*	2686,90 [2458,40; 3548,53]	149,76 [30,11; 346,50]	12,70 [5,99; 26,89]*	13,66 [11,63; 14,47]
Контрольная группа (девушки)	1,59 [0,93; 1,93]	10,76 [9,70; 12,09]	2829,06 [1763,56; 3599,48]	107,85 [54,12; 683,98]	11,73 [4,42; 36,44]	11,95 [10,16; 13,66]
Группа с ЭКОЖ (девушки)	2,20 [1,78; 2,53]*	11,60 [10,86; 12,45]*	2311,20 [1897,33; 3289,76]	238,32 [82,26; 911,17]	10,65 [1,84; 14,75]	12,83 [10,31; 14,05]

Примечание. * – Статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Так, уровень показателя деструкции ДНК обнаруживал повышенные значения в группах юношей ($p = 0,025$) и девушек ($p = 0,001$) с ожирением относительно соответствующих контрольных групп (табл. 1). Известно, что повышенное содержание свободных жирных кислот в крови стимулирует выработку супероксид-анионных радикалов. Эти радикалы, повреждая клетки, могут запускать апоптоз и мутационные процессы, включая ингибирование синтеза ДНК [14]. Взаимодействие свободных радикалов с ДНК вызывает одно- и двухцепочечные разрывы, неправильное спаривание и модификацию оснований, разрывы цепей. Образование 8-ОНдГ происходит в результате модификации гуанина в ДНК. Повреждение ДНК может провоцировать воспаление в висцеральной жировой ткани, приводить к нарушению липидного обмена и ускорению развития патологических состояний у пациентов с ожирением.

Считается, что ожирение связано с более высокой степенью повреждения ДНК [15]. В исследованиях подтверждается повышенный уровень приобретенных повреждений ДНК при детском ожирении, наличие более высоких уровней окислительного повреждения ДНК у подростков с ожирением [16].

Показатель окисления белков — КПОБ показал наличие статистически значимого роста значений у юношей ($p = 0,006$) и девушек ($p = 0,029$) с ЭКОЖ в сравнении с контрольными группами (см. табл. 1). КПОБ представляют собой модифицированные белки, такие как битирозинозные шивки, продукты нитрования, карбонильные группы и другие соединения. Образование остатков дитирозина приводит к сшиванию белков, их последующей агрегации и осаждению. Помимо того, что КПОБ являются продуктами окислительного дисбаланса, они сами участвуют в развитии окислительного стресса и воспаления. Таким образом, повреждение белковых субстратов происходит не только от прямого воздействия свободных радикалов, но и от вторичной атаки конечными продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые известны как ТБК-активные

продукты. Такая двусторонняя атака белковых молекул делает этот показатель более чувствительным к изменениям уровня свободных радикалов и позволяет более точно оценивать интенсивность свободно-радикального окисления в организме [17].

Рост значений 8-ОНдГ и КПОБ, вероятно, может быть обусловлен определёнными сдвигами в системе АОЗ у лиц с ЭКОЖ.

В нашем исследовании отмечались сниженные уровни ГПО у юношей с ЭКОЖ в сравнении с контролем ($p = 0,044$) (см. табл. 1). Считается, что ГПО является ключевым ферментом системы АОЗ, который защищает клеточные белки и мембраны от окислительного повреждения [17]. Снижение уровня ГПО приводит к повышению уязвимости клеток к деструктивному действию ОС. Возможно также, что увеличенный расход антиоксидантного фермента у подростков-юношей с ожирением обусловлен его активной ролью в угнетении процессов ПОЛ [18].

Уровни КПП, NO и Г-S-T в исследуемых группах не имели значимых различий ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало существенное увеличение параметров окислительного повреждения ДНК, белков и дисбаланс в тиол-дисульфидной системе у пациентов с ЭКОЖ.

Далее был проведен анализ про- и противовоспалительных факторов в исследуемых группах подростков (табл. 2).

В группах пациентов с ЭКОЖ отмечались статистически значимо более высокие значения СРБ (юноши - $p < 0,0001$, девушки - $p < 0,0001$), IL-6 (юноши - $p = 0,017$, девушки - $p = 0,042$), сниженные уровни TNF- α (девушки - $p = 0,025$), IL-4 (девушки - $p = 0,024$) в сравнении с соответствующими контрольными группами (см. табл. 2).

Нами было установлено увеличение уровня С-реактивного белка в группах подростков с ЭКОЖ вне зависимости от пола. Известно, что у детей ожирение ассоциировано с более высокими уровнями СРБ [19, 20]. Принято считать, что уровень СРБ зависит от

концентрации такого провоспалительного цитокина как IL-6, который индуцируется другими провоспалительными

цитокинами, повышенная экспрессия которых характерна для ожирения [21].

Таблица 2

Содержание про-и противовоспалительных факторов у подростков с ЭКОЖ (Ме [Q1;Q3])

Группы/Показатели	СРБ, мг/л	TNF- α , пг/мл	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-4, пг/мл	IL-10, пг/мл
Контрольная группа (юноши)	0,38 [0,16; 1,44]	1,99 [0,89; 3,39]	1,15 [0,001; 3,49]	1,69 [0,05; 3,26]	7,86 [6,37; 35,24]	0,29 [0,01; 0,63]	4,51 [2,69; 10,91]
Группа с ЭКОЖ (юноши)	2,92 [1,58; 3,34]*	2,34 [1,07; 3,12]	0,17 [0,001; 2,16]	3,14 [1,46; 4,86]*	7,00 [5,17; 14,57]	0,23 [0,001; 0,49]	4,38 [2,50; 5,76]
Контрольная группа (девушки)	0,37 [0,22; 0,92]	0,55 [0,001; 1,71]	0,001 [0,001; 1,54]	2,18 [0,68; 3,82]	4,25 [2,75; 8,14]	0,45 [0,01; 1,06]	2,35 [0,001; 4,96]
Группа с ЭКОЖ (девушки)	6,72 [1,19; 11,24]*	0,001 [0,001; 0,69]*	0,001 [0,001; 0,001]	3,48 [1,68; 5,00]*	5,65 [3,56; 7,43]	0,001 [0,001; 0,59]*	1,77 [0,001; 3,40]

Примечание. * – Статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

При ожирении, вследствие усиленной продукции жировыми клетками (адипоцитами) и макрофагами провоспалительных веществ, происходит подавление продукции противовоспалительных цитокинов, а также развивается хроническое асептическое воспаление [20]. Такое воспаление усугубляет нарушение липидного обмена. Провоспалительные цитокины запускают цепь реакций, приводящих к отдаленным воспалительным эффектам, включая повышение СРБ. СРБ стимулирует синтез других цитокинов, молекул клеточной адгезии и тканевого фактора в моноцитах и эндоте-

лиальных клетках [20]. Активация тканевого фактора обеспечивает связь между воспалением и коагуляцией, активируя каскад коагуляции. Воспаление слабой степени, возникающее в результате этого процесса, приводит к дисфункциональному состоянию [20]. Как показывают исследования, выявляется повышение уровня СРБ в группах детей с ожирением, что также подтверждает роль ожирения в усилении продукции провоспалительных цитокинов [20].

В нашем исследовании также выявлен рост значений провоспалительного фактора – IL-6 во всех группах с

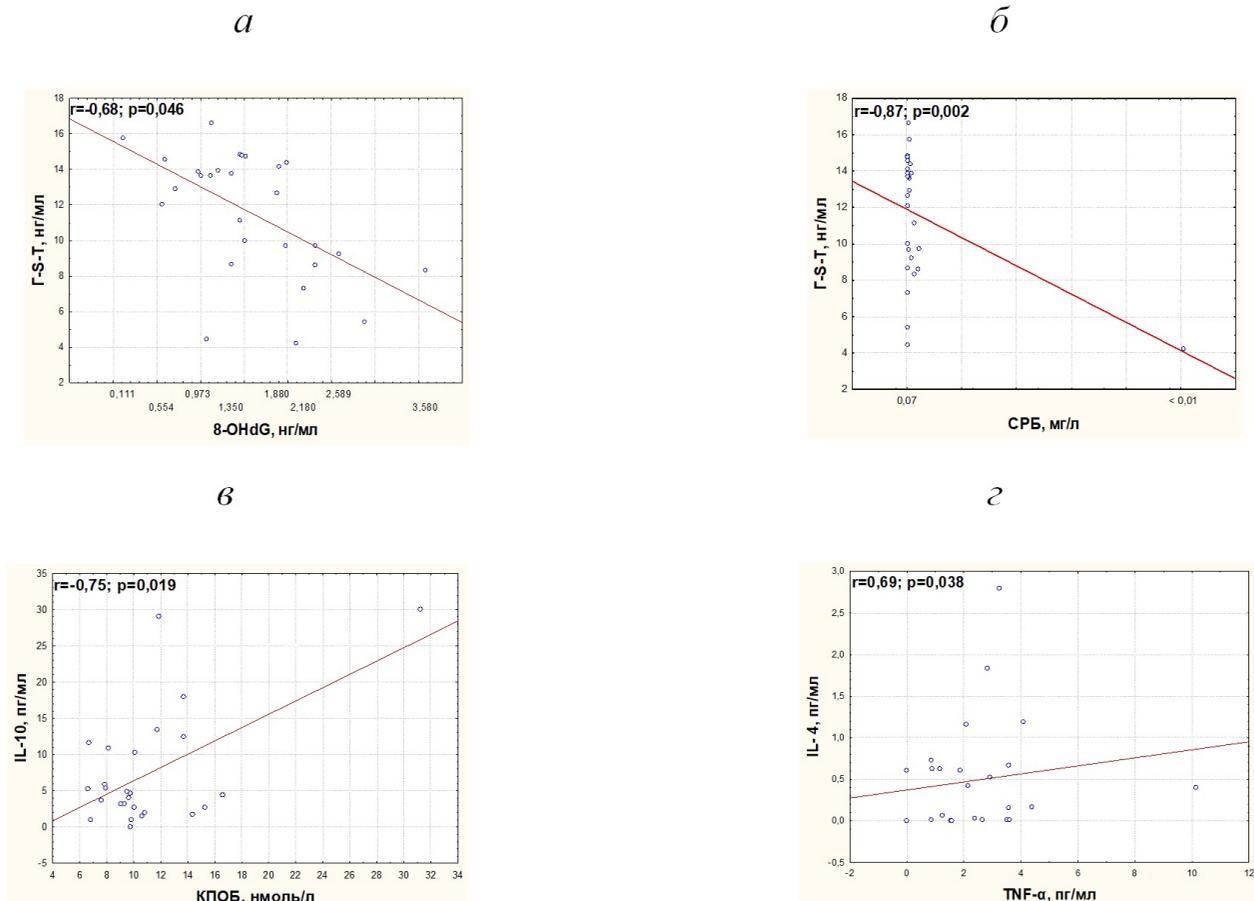


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между уровнями продуктов окислительного повреждения белков, показателями глутатионового обмена и про- и противовоспалительными факторами у юношей контрольной группы (а, б, в, г).

ожирением. IL-6 активирует Т-лимфоциты и стимулирует синтез множества белков острой фазы, в том числе СРБ [22]. IL-6 регулирует энергетический гомеостаз и воспаление, влияя на переход от острых к хроническим воспалительным заболеваниям, таким как ожирение и резистентность к инсулину, путем стимулирования синтеза провоспалительных цитокинов и негативной регуляции воспалительных мишеней [23]. Более высокие уровни IL-6 в сыворотке связаны с ожирением [23]. Исследования показывают, что у лиц с ожирением уровень цитокина IL-6, являющегося маркером воспаления, был повышен по сравнению с контрольной группой [20].

Нами также были получены данные о снижении уровня IL-4 у девушек с ЭКОЖ. IL-4 относится к противовоспалительным цитокинам, подавляющим воспалительный процесс, является ингибитором лейкотриенов, может блокировать синтез или функцию одного или нескольких провоспалительных медиаторов [22].

Это может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме у подростков с ЭКОЖ.

Можно заключить, что во всех группах подростков с ЭКОЖ отмечается рост факторов воспаления - СРБ,

IL-6, у девушек с ЭКОЖ также снижение уровня IL-4, что может способствовать хронизации воспалительных процессов.

Далее был проведен анализ корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами. На рис. 1 показаны корреляционные связи, установленные в контрольной группе юношей.

Была обнаружена умеренная обратная корреляция между маркером повреждения ДНК и уровнем фермента Г-S-T ($r = -0,68$; $p = 0,046$), а также сильная обратная корреляция между СРБ и Г-S-T ($r = -0,87$; $p = 0,002$). По причине активного участия Г-S-T в противодействии реализации различных воспалительных процессов и клеточного стресса [24], такая связь может быть закономерной. Также маркер окисления белков — КПОБ — обнаруживал взаимосвязь с IL-10 ($r = -0,75$; $p = 0,019$). Умеренная корреляционная связь ($r = 0,69$; $p = 0,038$) получена между TNF- α и IL-4. Известно, что повышение TNF- α приводит к усилению ОС, а повышение IL-4 в свою очередь может являться частью компенсаторного механизма.

На рис. 2 показаны корреляционные связи, установленные в контрольной группе девушек.

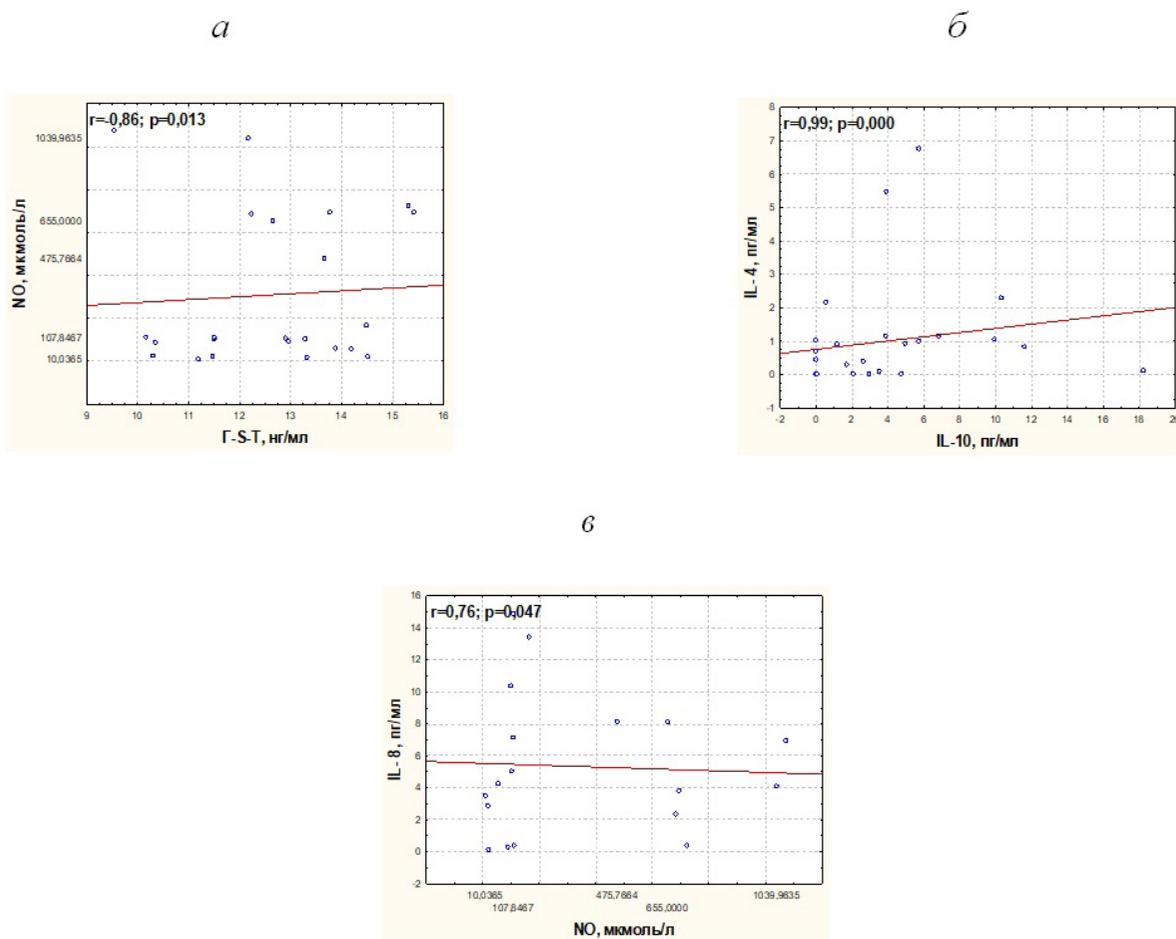


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи между уровнями продуктов окислительного повреждения белков, показателями глутатионового обмена и про- и противовоспалительными факторами у девушек контрольной группы (а, б, в).

Была обнаружена сильная обратная корреляция между уровнем Г-S-T и уровнем оксида азота ($r = -0,86$; $p = 0,013$). В ответ на увеличение реактивных форм оксида

азота идет активация системы АОЗ, что и было установлено в результате корреляционного анализа. Также в контрольной группе была выявлена сильная прямая

корреляция цитокинов - IL-4 и IL-10, оба являются противовоспалительными факторами, что закономерно объясняет установленные взаимосвязи. Умеренная корреляционная связь ($r = 0,76$; $p = 0,047$) получена между IL-8 и NO. IL-8, являясь провоспалительным цитокином, стимулирует выработку NO в макрофагах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках, а NO в свою очередь может

усиливать провоспалительный эффект IL-8, способствуя активации нейтрофилов.

Анализ корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами установил в группе юношей с ЭКОЖ положительную динамику между параметрами содержания КПОБ и TNF- α , а также между TNF- α и IL-6 (рис. 3).

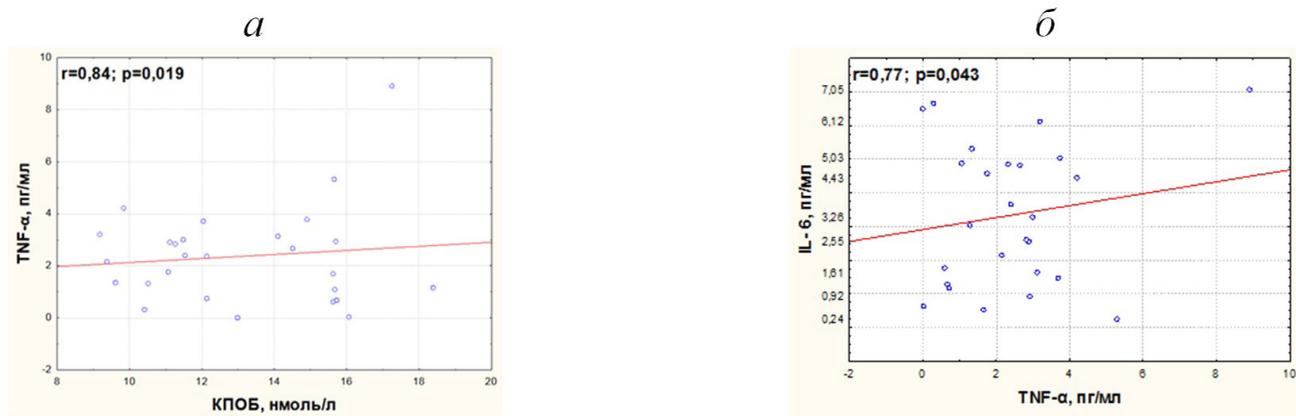


Рис. 3 Корреляционные взаимосвязи между уровнями продуктов окислительного повреждения белков, фактором некроза опухоли альфа, а также IL-6 у юношей с экзогенно-конституциональным ожирением (а,б).

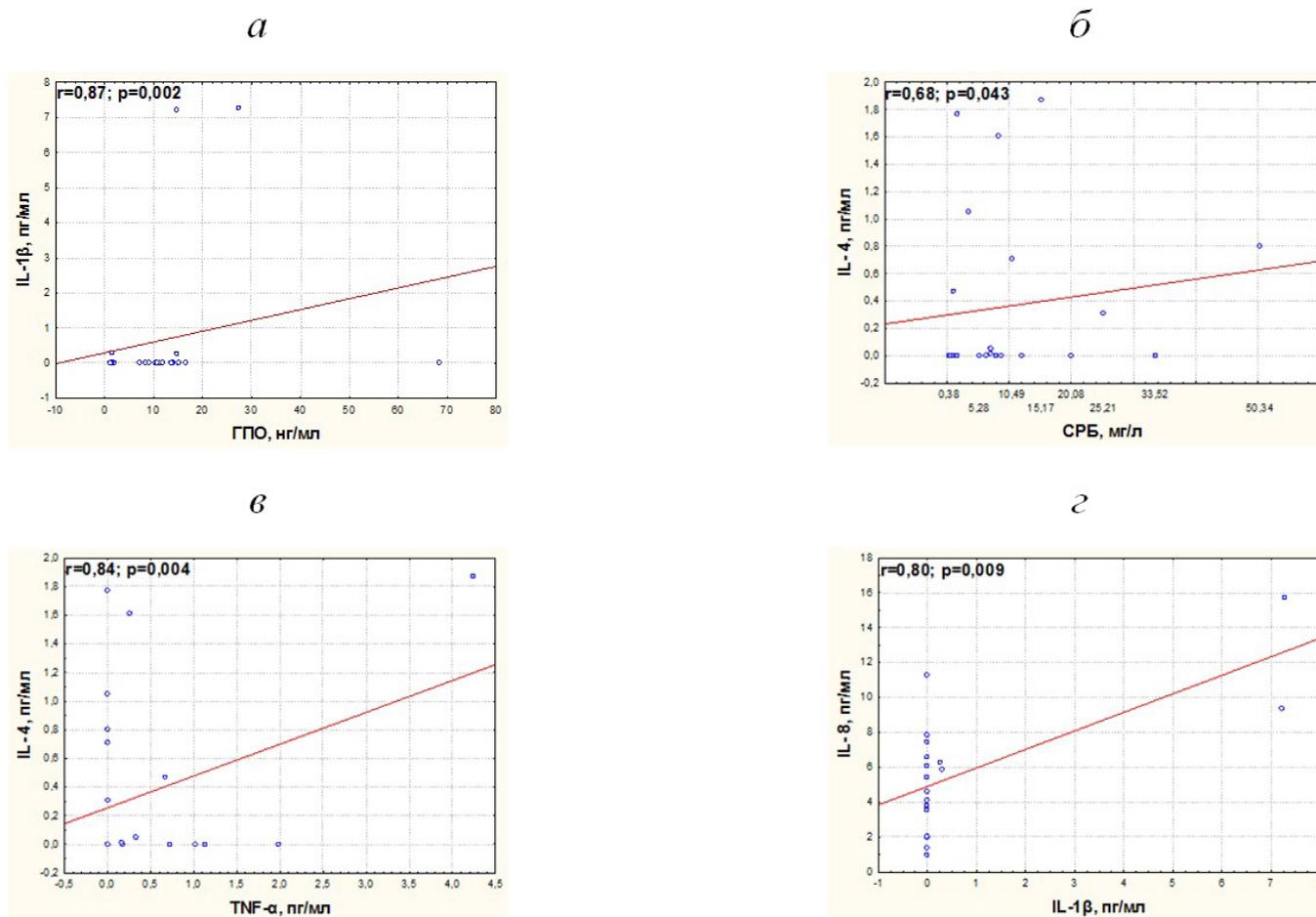


Рис. 4 Корреляционные взаимосвязи в группе девушек с экзогенно-конституциональным ожирением (а – е).

Была обнаружена сильная прямая корреляция между уровнем КПОБ и уровнем TNF- α ($r = 0,84$; $p = 0,019$). КПОБ образуются в результате повреждения белковых субстратов АФК. Активацию АФК может вызывать TNF- α , увеличение TNF- α в системах способствует ускорению процесса образования КПОБ. Отмечается повышение уровня растворимых рецепторов TNF- α у детей с ожирением [25]. Умеренная корреляционная связь ($r = 0,77$; $p = 0,043$) получена между TNF- α и IL-6. Наши данные согласуются с результатами исследований, где также обнаруживали положительную корреляцию между концентрациями IL-6 и TNF в группах пациентов с избыточной массой тела [26]. В исследовании P. Manna [27] у пациентов с ожирением были получены результаты с положительной корреляцией между циркулирующим TNF- α и ИЛ-6. Ожирение увеличивает уровень TNF- α в сыворотке, последний, в свою очередь, способствует усилению липолиза и стимуляции в адипоцитах секреции IL-6, что приводит к высвобождению IL-6 из иммунных клеток и адипоцитов и снижению уровня системных противовоспалительных цитокинов, способствуя системному воспалению [27]. Считается, что возможной причиной провоспалительного состояния, вызванного ожирением, основанного на возникновении ОС, является высокая концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у этих пациентов. TNF- α и IL-6 играют решающую роль в развитии воспалительного состояния, связанного с ожирением. Было обнаружено, что их концентрация связана с количеством и распределением жировой ткани в организме [28, 29].

При проведении корреляционного анализа в группе девушек-подростков с ЭКОЖ выявлено большее количество связей (рис.4, а, б, в, г, д, е).

Выявлены связи между ГПО и IL-1 β ($r = 0,87$; $p = 0,002$), СРБ и IL-4 ($r = 0,68$; $p = 0,043$), TNF- α и IL-4 ($r = 0,84$; $p = 0,04$), IL-1 β и IL-8 ($r = 0,80$; $p = 0,009$), ГПО и IL-8 ($r = 0,84$; $p = 0,05$), КПОБ и IL-8 ($r = - 0,67$; $p = 0,047$). Значительное увеличение зависимостей между провоспалительными цитокинами и продуктами окисления, а также ГПО говорит о том, что хроническое воспаление и ОС взаимосвязаны и взаимно усиливают друг друга в условиях ожирения. Образование СРБ связано с воздействием цитокинов IL-6, TNF- α на гепатоциты при воспалительных процессах, повреждении и некрозе тканей, и увеличение объёма висцеральной жировой ткани является пусковым механизмом воспаления.

Выводы. Полученные нами результаты согласуются с данными о связи ЭКОЖ с хроническим воспалением и окислительным стрессом. Это подтверждается увеличением уровня компонентов, свидетельствующих о повреждении ДНК, белков, снижением содержания антиоксидантных ферментов в крови подростков с ЭКОЖ. Также у пациентов с ЭКОЖ наблюдались изменения в цитокиновом профиле, характерные для хронического воспаления. Анализ корреляционных взаимосвязей показал наличие зависимостей между различными показателями воспаления и параметрами окислительного повреждения. Ввиду многофакторной природы ожирения ЭКОЖ, для успешной профилактики и лечения этого заболевания необходим комплексный подход. Понимание механизмов развития ожирения еще в подростковом возрасте будет способствовать

разработке эффективных стратегий по предупреждению и терапии ожирения. Целесообразной является разработка программы физической реабилитации для детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, которые включали бы в себя физические факторы и физические нагрузки, и оптимально сочетались с диетотерапией и коррекционными мероприятиями противовоспалительного характера.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 3, 6-10; 12, 14-16, 19, 21, 23-28, СМ. REFERENCES)

1. Карпова О.Б., Щепин В.О., Загоруйченко А.А. Распространённость ожирения подростков в мире и Российской Федерации в 2012–2018 гг. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(4): 365-72. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-4-365-372.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в Российской популяции — распространённость и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 4: 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
4. Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(1): 22-9. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29.
5. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Кравцова О.В. и др. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса. *Вопросы питания*. 2018; 87(1): 28-34. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10003.
11. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(4): 3-17. DOI: 10.14341/omet12218.
13. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2016; 13(2): 7-13. DOI: 10.14341/omet201627-13.
17. Лесная А.С., Семенова Н.В., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Балжирова Д.В., Колесникова Л.И. К вопросу о нитрозативном стрессе у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. *Вопросы детской диетологии*. 2023; 21(6): 85-90. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-6-85-90.
18. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Аюрова Ж.Г., Гребенкина Л.А. и др. Особенности про- и антиоксидантного статуса у подростков - представителей двух этносов с экзогенно-конституциональным ожирением I степени. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(5): 201-6. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-201-206.
20. Алиева Н.Р., Турдиева Д.Э., Аборорова Б.Т.К., Арипджанова Ш.С. Роль маркеров воспаления в формировании пневмонии на фоне избыточного веса и ожирения у детей. *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2021; 2 (1): 47-50. DOI: 10.26739/2181.
22. Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Даренская М.А. Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024; 44 (1): 124-38. DOI: 10.18699/SSMJ20240113.
29. Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Кравцова О.В., Семенова Н.В., Бричагина А.С. и др. Изменения в системе липопероксидации при базовой терапии экзогенно-конституционального ожирения у подростков разного пола. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20(1): 5-11. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-5-11.

REFERENCES

1. Karpova O.B., Shchepin V.O., Zagoruychenko A.A. The prevalence of adolescent obesity in the world and the Russian Federation in 2012–2018. *Gigiena i Sanitariya*. 2021; 100(4): 365-72. DOI:10.47470/0016-9900-2021-100-4-365-372. (in Russian)
2. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya

- A.V., Muromtseva G.A. et al. Obesity in the Russian population is the prevalence and association with risk factors for chronic non-communicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018; 4: 123-30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. (in Russian)
3. Spinelli A., Buoncristiano M., Kovacs V.A., Yngve A., Spiroski I., Obreja G. et al. Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries. *Obesity facts*. 2019; 12(2): 244-58. DOI: 10.1159/000500436.
 4. Povarova O.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65(1): 22-9. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29. (in Russian)
 5. Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Kravtsova O.V. et al. The evaluation of the lipid peroxidation system and antioxidant defense in adolescent boys with exogenously constitutive obesity with using the coefficient of oxidative stress. *Voprosy pitaniya*. 2018; 87(1): 28-34. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10003. (in Russian)
 6. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G. et al. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *International Journal of Molecular Science*. 2015; 16: 378-400. DOI: 10.3390/ijms16010378.
 7. Balan A.I., Halațiu V.B., Scridon A. Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial Dysfunction: A Link between Obesity and Atrial Fibrillation. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13(1):117. DOI: 10.3390/ANTIOX13010117.
 8. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kravtsova O.V., Semenova N.V., Kolesnikov S.I. Relationship between lipid metabolism state, lipid peroxidation and antioxidant defense system in girls with constitutional obesity. *AIMS Molecular Science*. 2021; 8(2): 117-26. DOI: 10.3934/MOLSCI.2021009.
 9. Raut S.K., Khullar M. Oxidative stress in metabolic diseases: Current scenario and therapeutic relevance. *Molecular and cellular biochemistry*. 2023; 478(1): 185-96. DOI: 10.1007/S11010-022-04496-Z.
 10. Zuo L., Prather E.R., Stetskiy M., Garrison D.E., Meade J.R., Peace T.I. et al. Inflammation and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(18): 4472. DOI: 10.3390/IJMS12053117.
 11. Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Ozhirenie I metabolism*. 2019; 16(4): 3-17. DOI: 10.14341/omet12218. (in Russian)
 12. Codoñer-Franch P., Valls-Bellés V., Arilla-Codoñer A., Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research*. 2011; 158(6): 369-84. DOI: 10.1016/J.TRSL.2011.08.004.
 13. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudiniv Z.M., Grigorian O.N. Genetic predictors of obesity development. *Ozhirenie I metabolism*. 2016; 13(2): 7-13. DOI: 10.14341/OMET201627-13. (in Russian)
 14. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Balzhirova D.B., Semenova N.V., Nikitina O.A., Lesnaya A. et al. The Level of Lipid Peroxidation Products and Medium-Molecular-Weight Peptides in Adolescents with Obesity. *International Journal of Biomedicine*. 2023; 13(2): 292-5. DOI 10.21103/article13(2) OA17.
 15. Chiaramonte A., Testi S., Pelosini C., Micheli C., Falaschi A., Caccarini G. et al. Oxidative and DNA damage in obese patients undergoing bariatric surgery: A one-year follow-up study. *Mutation Research*. 2023; 827: 111827. DOI: 10.1016/J.MRFMMM.2023.111827.
 16. Usman M., Woloshynowych M., Britto J.C., Bilkevici I., Glassar B., Chapman S. et al. Obesity, oxidative DNA damage and vitamin D as predictors of genomic instability in children and adolescents. *International journal of obesity*. 2021; 45(9): 2095-2107. DOI: 10.1038/S41366-021-00879-2.
 17. Lesnaya A.S., Semenova N.V., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Balzhirova D.V., Kolesnikova L.I. Nitrosative stress in adolescents with exogenous constitutional obesity. *Voprosy detskoj dietologii*. 2023; 21(6): 85-90. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-6-85-90. (in Russian)
 18. Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Ayurova Zh.G., Grebenkina L.A. et al. Peculiarities of pro- and antioxidant status in adolescents, representatives of two ethnic groups with exogenous-constitutional 1st-degree obesity. *Pediatrica. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020; 99(5): 201-6. (in Russian)
 19. Yang S.P., Gong C.X., Cao B.Y., Yan C. Relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein and obesity and impaired glucose metabolism in children and adolescents. *Zhonghua er ke za zhi. Chinese journal of pediatrics*. 2006; 44(12): 933-6.
 20. Alieva N.R., Turdieva D.E., Abrorova B.T., Aripdjanova Sh.S. Role of inflammation markers in the formation of pneumonia in the background of overweight and obesity in children. *Zhurnal kardiopulmonarnykh issledovaniy*. 2021; 2(1): 47-50. DOI: 10.26739/2181. (in Russian)
 21. Salamt N., Muhajir M., Aminuddin A., Ugusman A. The effects of exercise on vascular markers and C-reactive protein among obese children and adolescents: An evidence-based review. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2020; 20(2): 149-56. DOI: 10.17305/BJBMS.2019.4345.
 22. Kazantseva E.D., Petrova A.G., Rychkova L.V., Darenskaya M.A. Cytokines in influenza in children (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal*. 2024; 44 (1): 124-38. DOI: 10.18699/SSMJ20240113. (in Russian)
 23. Masenga S.K., Kabwe L.S., Chakulya M., Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(9): 7898. DOI: 10.3390/IJMS24097898.
 24. Matoba K., Dohi E., Choi E.Y., Kano S.I. Glutathione S-transferases Control astrocyte activation and neuronal health during neuroinflammation. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2023; 9: 1080140. DOI: 10.3389/FMOLB.2022.1080140.
 25. Mantovani R.M., Rocha N.P., Magalhães D.M., Barbosa I.G., Teixeira A.L., Simoes E.S. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2016; 92(6): 624-30. DOI: 10.1016/J.JPED.2016.02.015.
 26. Popko K., Gorska E., Stelmaszczyk-Emmel A., Plywaczewski R., Stokłosa A., Gorecka D. et al. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *European Journal of Medical Research*. 2010; 15(2): 120-2. DOI: 10.1186/2047-783X-15-S2-120.
 27. Manna P., Jain S.K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2015; 13(10): 423-44. DOI: 10.1089/MET.2015.0095.
 28. Monserrat-Mesquida M., Quetglas-Llabrés M., Bouzas C., Capó X., Mateos D., Ugarriza L. et al. Peripheral Blood Mononuclear Cells Oxidative Stress and Plasma Inflammatory Biomarkers in Adults with Normal Weight, Overweight and Obesity. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(5): 813. DOI: 10.3390/ANTIOX10050813.
 29. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Kravtsova O.V., Semenova N.V., Brichagina A.S. et al. Changes in lipid peroxidation system during standard therapy for exogenous constitutional obesity in adolescents of different sex. *Voprosy Detskoj Dietologii*. 2022; 20(1): 5-11. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-5-11. (in Russian)