

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Колінько Людмила Михайлівна

УДК 616.15-056.5

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ NAD^+ -ЗАЛЕЖНОЇ ДЕАЦЕТИЛАЗИ SIRT1 В М1/М2 ПОЛЯРИЗАЦІЇ
МОНОЦИТІВ/МАКРОФАГІВ У ОСІБ ІЗ РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

091 – Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Л.М. Колінько Колінько Л.М.

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

Полтава – 2021

АНОТАЦІЯ

Колінько Л.М. Роль NAD⁺-залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів у осіб із різною масою тіла. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціалізацією 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» (091 Біологія). - Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2021.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв'язання актуального наукового завдання, яке полягає у визначенні регуляторної ролі NAD⁺-залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження поживних речовин у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

Макрофаги є центральними медіаторами індукованого ожирінням запалення у жировій тканині. Залежно від мікросередовища, макрофаги можуть набувати як класично активований фенотип M1, так і альтернативно активований M2. Аналіз новітніх даних свідчить про існування більш складного сценарію, коли спектр станів макрофагів перевищує поляризацію тільки за M1/M2 фенотипами, зокрема, при ожирінні та цукровому діабеті 2 типу, що потребує подальших досліджень. Підвищена маса тіла та ожиріння є наслідком енергетичного дисбалансу між калоріями, які споживає та витрачає людина. Серед факторів, які здатні впливати на енергетичний дисбаланс виділяють представників родини сіртуїнів SIRT1-7. Зокрема, SIRT1, впливаючи на поляризацію макрофагів, може здійснювати контроль за пригніченням субпопуляції M1, стимулюючи активацію M2 макрофагів та впливати на регуляцію запалення жирової тканини у відповідь на індуктори - жирні кислоти, гіпоксію, стрес ендоплазматичного ретикулуму.

Саме тому постало питання, яким чином зміна активності NAD⁺-залежної деацетилази SIRT1 опосередковує зміну напрямку поляризації моноцитів/макрофагів в бік про- або протизапального фенотипу за умов нормального та підвищеного надходження нутрієнтів.

У дослідженні взяли участь 96 осіб віком від 18 до 25 років. Відповідно до дизайну на першому етапі були використані антропометричні, функціональні дослідження, методи опитування.

На другому етапі в досліджах *in vitro* проведено виділення та культивування моноцитів периферичної крові. Стимуляцію моноцитів проводили 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. Визначення експресії генів *sirt1*, *stat1*, *stat6* проводили на 3 та 7 добу інкубації клітин методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу», концентрацію IL-6, IL-10 у супернатанті клітин, високочутливого C-реактивного білка (вчСРБ) та трансформуючого фактору росту β 1 (TGF β 1) у сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу.

Антропометричні дослідження на першому етапі показали достовірно вищі показники маси тіла, індекса маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) у осіб обох статей з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) було на 10,13% вищим у чоловіків з ожирінням I ступеня в порівнянні з особами контрольної групи ($p < 0,05$). У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла відсоток жирової маси тіла (%ЖМТ) на 76,85%, із ожирінням I ступеня на 112,77% достовірно більше, ніж у групі контролю. У жінок із підвищеною масою тіла даний показник на 56,35%, з ожирінням I ступеня на 74,57% більше, ніж у групі контролю ($p < 0,05$).

За даними опитувальника оцінки якості життя Medical Outcomes Study 36 Item Short Form Health Status (SF-36) визначено зниження якості життя з підвищенням маси тіла. Особливо значне зниження показників рольового фізичного та рольового емоційного функціонування, психічного здоров'я спостерігалось у осіб жіночої статі, рольового фізичного функціонування, життєздатності та рольового емоційного функціонування у осіб чоловічої статі ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджуються формуванням достовірних кореляційних

зв'язків середньої сили між показниками якості життя та антропометричними показниками.

Показники серцево-судинної системи: частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) та середній гемодинамічний тиск (СГТ) у осіб з ожирінням I ступеня обох статей в стані спокою були достовірно вищими у порівнянні з особами контрольної групи. Після проби з навантаженням визначено достовірне підвищення рівня ЧСС, САТ та СГТ у осіб чоловічої статі та ЧСС у осіб жіночої статі із підвищеною масою тіла. У осіб з ожирінням обох статей спостерігалось підвищення показників ЧСС, САТ та СГТ, ДАТ у осіб жіночої статі та пульсовий тиск (ПТ) у осіб чоловічої статі ($p < 0,05$).

Індекс Робінсона був достовірно вищим у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла на 13,88%, у осіб з ожирінням I ступеня на 19,17%, жіночої статі з ожирінням вищим на 16,90% у порівнянні з особами контрольної групи, що свідчить про недостатність функціональних можливостей серцево-судинної системи.

Визначено, що у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня фактичне споживання енергії перевищувало добові потреби відповідно до рівня основного обміну та коефіцієнта фізичної активності. У осіб чоловічої статі з підвищеною масою енергетична цінність харчового раціону у робочий день на 16,02%, у вихідний день на 26,47%, у осіб з ожирінням у робочий день на 20,09%, у вихідний на 33,92% достовірно перевищувала показник рекомендованого добового споживання енергії. У жінок з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону у вихідний день достовірно перевищувала показник добового споживання енергії на 24,46%, у осіб з ожирінням I ступеня у робочий день на 10,48%, у вихідний на 37,28%.

За опитувальниками Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) та Three factor eating questionnaire-R18 (TFEQ-R18) порушення харчової поведінки спостерігалось у осіб обох статей усіх груп. За DEBQ показник обмежувального типу переважав у осіб чоловічої та жіночої статі з ожирінням I ступеня. Показник

емоціогенного типу у осіб з ожирінням I ступеня чоловічої статі був на 26,03% меншим від даних контрольної групи. Зміни харчової поведінки подібного спрямування отримані за опитувальником TFEQ-R18.

На другому етапі проведено дослідження експресії SIRT1, транскрипційних факторів перетворювачів сигналів та активаторів транскрипції 1 та 6 (STAT1, STAT6) в моноцитах/макрофагах периферичної крові досліджуваних осіб.

Рівень експресії гена *sirt1* у клітинах, стимульованих IL-4 був вищим у осіб усіх досліджуваних груп. Максимальне значення рівня експресії гена *sirt1* визначені у осіб з ожирінням I ступеня у клітинах, стимульованих IL-4 $1,084 (0,574 - 5,650) 2^{-\Delta Ct}$ та $0,877 (0,819 - 1,650) 2^{-\Delta Ct}$ відповідно при інкубації 3 та 7 діб. Продемонстровано формування позитивних кореляційних зв'язків рівня експресії гена *sirt1* при інкубації 3 та 7 діб у осіб з нормальною масою тіла у клітинах, стимульованих IL-4, у осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня у клітинах, стимульованих LPS і γ IFN та IL-4.

Рівень експресії гена *stat6* був максимально виражений у клітинах осіб з нормальною масою при стимуляції LPS та γ IFN, у осіб з підвищеною масою та ожирінням – при стимуляції IL-4. При порівнянні між групами достовірно вищий рівень експресії *stat6* визначений у осіб з ожирінням у нестимульованих клітинах і в макрофагах, стимульованих за профілем M1 та M2 3 доби та M2 7 діб. Найбільший рівень зростання експресії *stat6*, як і *sirt1* відбувався за умов стимуляції IL-4. Між експресією *sirt1* та *stat6* визначені позитивні високої та середньої сили зв'язки для клітин, стимульованих IL-4, що підтверджує регуляторний вплив SIRT1 та сприяння поляризації в напрямку формування M2 фенотипу моноцитами периферичної крові осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня, що опосередковано підсиленням експресії гена *stat6*.

Найнижчі значення співвідношення показників *stat1/stat6* визначені у клітинах осіб з ожирінням I ступеня, стимульованих LPS і γ IFN та IL-4 протягом 3 діб. Величина *stat1/stat6* у клітинах осіб з ожирінням, стимульованих IL-4 протягом 7 діб була достовірно нижче, ніж у осіб з нормальною масою.

За нашими даними у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN осіб з ожирінням рівень IL-6 був достовірно вищим за показники осіб з нормальною масою. Кореляційним аналізом показаний негативний зв'язок секреції IL-6 та експресії SIRT1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN ($r = -0,838$, $p=0,013$).

Виявлено достовірне збільшення продукції IL-10 клітинами, стимульованими LPS та γ IFN у осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з групою з нормальною масою та зниження клітинами, стимульованими IL-4 у осіб з підвищеною масою у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Рівень вчСРБ в сироватці осіб з ожирінням I ступеня достовірно перевищував даний показник у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла. У осіб з ожирінням рівень TGF β 1 був достовірно вищим на 82,19% у порівнянні із особами з нормальною масою тіла та на 46,36% у порівнянні з особами з підвищеною масою тіла. Кореляційний аналіз показав формування позитивного зв'язку експресії *stat1* у клітинах, стимульованих LPS і γ IFN та вчСРБ у сироватці ($r = 0,673$, $p = 0,039$) у осіб з підвищеною масою тіла; позитивного зв'язку експресії *stat6* у клітинах, стимульованих LPS і γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці ($r = 0,685$, $p = 0,035$) у осіб з ожирінням на протипагу негативному зв'язку *stat1* у клітинах, стимульованих LPS і γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці ($r = -0,640$, $p = 0,026$) у осіб з нормальною масою тіла.

Отримані результати свідчать, що в моноцитах периферичної крові осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня SIRT1 реалізує регуляторну роль, опосередковану сигнальним каскадом фактора транскрипції STAT6 зі спрямуванням формування поляризації у бік протизапального фенотипу. Достовірно вищий рівень експресії гена *sirt1* у нестимульованих клітинах, за умов стимуляції та її приріст за термін інкубації свідчить про можливе прекодиціювання моноцитів периферичної крові, яке забезпечує протидію формуванню прозапального фенотипу до рекрутування моноцитів у жирову тканину. Даний вплив відбувається у осіб з підвищеною масою тіла та легким ожирінням, без ознак метаболічної патології за наявності незначних достовірних змін маркерів системного запалення. Визначення елементів, які беруть участь і

впливають на результати сигнальної трансдукції, має важливе значення не тільки для розуміння основних принципів діяльності макрофагів, а також для розробки засобів терапії, опосередкованої моделюванням поляризаційного статусу макрофагів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше визначена регуляторна роль NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 у поляризації M1/M2 моноцитів/макрофагів у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня. Вперше досліджений рівень експресії SIRT1, STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові на різних етапах активації в залежності від маси тіла.

Вперше визначений достовірно вищий рівень експресії гена *sirt1* у клітинах, стимульованих IL-4, ніж у клітинах, стимульованих LPS та γIFN осіб усіх досліджуваних груп. Вперше визначено зростання рівня експресії гена *sirt1* відповідно до підвищення маси тіла. Найбільші значення експресії гена *sirt1* визначені у осіб з ожирінням I ступеня у клітинах, стимульованих IL-4.

Отримані новітні дані стосовно зростання рівня експресії гена *sirt1* в динаміці інкубації клітин з формуванням позитивних кореляційних зв'язків рівня експресії при інкубації 3 та 7 діб у осіб з нормальною масою тіла у клітинах, стимульованих IL-4, у осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня, також і у клітинах, стимульованих LPS та γIFN .

Вперше показано, що рівень експресії гена *stat6* максимально виражений у клітинах осіб з нормальною масою при стимуляції LPS та γIFN , у осіб з підвищеною масою та ожирінням – при стимуляції IL-4. При порівнянні між групами достовірно вищий рівень експресії *stat6* визначений у осіб з ожирінням у нестимульованих клітинах і в макрофагах, стимульованих LPS і γIFN та IL-4 3 доби, та IL-4 7 діб.

Вперше показаний найбільший рівень зростання експресії *stat6*, як і *sirt1* у макрофагах, стимульованих IL-4. Між експресією *sirt1* та *stat6* визначені позитивні високої та середньої сили зв'язки для клітин, стимульованих IL-4.

Вперше визначені достовірно нижчі значення співвідношення показників *stat1/stat6* у клітинах осіб з ожирінням I ступеня, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 протягом 3 діб та стимульованих IL-4 протягом 7 діб порівняно з особами з нормальною масою.

Вперше показано, що у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням зміна рівня експресії SIRT1 опосередковує зміну балансу експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 і STAT6 у моноцитах та макрофагах із формуванням протизапального M2 фенотипу.

Отримані новітні дані стосовно достовірно вищої продукції IL-6 макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою та формування негативного зв'язку секреції IL-6 та експресії SIRT1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN ($r = -0,838$, $p = 0,013$).

Вперше показано достовірне збільшення рівня IL-10 у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN у осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з групою з нормальною масою та зниження в супернатантах клітин, стимульованих IL-4 у осіб з підвищеною масою у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Вперше продемонстровано формування зв'язків між експресією *stat1* і *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та рівнем вчСРБ та TGF β 1 у сироватці у осіб із різною масою тіла.

Доповнені дані стосовно розвитку недостатності функціональних можливостей серцево-судинної системи із збільшенням маси тіла на основі достовірного підвищення показника індексу Робінсона у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла та у осіб з ожирінням I ступеня обох статей.

Отримані додаткові дані стосовно зниження якості життя зі збільшенням маси тіла з особливо значним зниженням показників рольового фізичного функціонування, рольового емоційного функціонування та психічного здоров'я у осіб жіночої статі, показників рольового фізичного функціонування, життєздатності та рольового емоційного функціонування у осіб чоловічої статі.

Отримали подальшого розвитку дані про наявність порушень харчової поведінки у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня

обох статей та формування взаємозв'язків між показниками типів порушень харчової поведінки та антропометричними показниками у осіб з нормальною, підвищеною масою та ожирінням I ступеня обох статей.

Отримані додаткові дані, які свідчать що енергетична цінність харчового раціону осіб із підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня обох статей достовірно перевищує енергетичну цінність раціону осіб контрольної групи та сприяє формуванню позитивного енергетичного балансу між рекомендованим добовим споживанням енергії та енергетичною цінністю харчового раціону.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати роботи поглиблюють знання та обґрунтовують розуміння регуляторної ролі NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 у поляризації M1/M2 моноцитів/макрофагів у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

Отримані новітні дані стосовно залежності рівня експресії SIRT1, STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації від маси тіла доповнюють знання стосовно механізмів поляризації та розвитку низькоінтенсивного системного запалення при підвищенні маси тіла та ожирінні. Визначення даних показників є можливим раннім діагностичним критерієм виявлення процесів прекондиціювання моноцитів з формуванням про- або протизапального фенотипу.

Визначення рівня експресії NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 дозволить визначити групи ризику розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння у молодих осіб та прогнозувати схильність до формування підвищеної маси тіла та ожиріння, та може бути основою розробки засобів терапії, опосередкованої моделюванням поляризаційного статусу макрофагів.

Ключові слова: моноцити, макрофаги, поляризація макрофагів, NAD^+ -залежна деацетилаза SIRT1, ядерні фактори транскрипції STAT1, STAT6, підвищена маса тіла, ожиріння I ступеня.

SUMMARY

Kolin'ko L. M. The role of NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 in M1/M2 monocyte/macrophage polarization in individuals with different body mass. – *Qualification research work (manuscript)*.

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty 091 “Biology” (03.00.13 – Human and Animal Physiology). – Poltava State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2021.

This dissertation presents a theoretical generalization and contributes to solving one of pressing scientific issues that consists in determining the regulatory role of NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 in M1/M2 monocyte/macrophage polarization under physiological conditions and under the increased nutrient intake in overweight individuals and individuals having class I obesity.

Macrophages are known as central mediators of obesity-induced inflammation in adipose tissue. Depending on the microenvironment, macrophages can acquire both the classical M1 phenotype activation and alternative M2 activation. Analysis of the recent data suggests a more complex scenario where the spectrum of macrophage states exceeds the polarization only by M1/M2 phenotypes, and, in particular, in obesity and type 2 diabetes that requires further in-depth research. Increased body weight and obesity result from an energy imbalance between the calories a person consumes and expends. Among the factors that can affect the energy imbalance there are SIRT1-7 sirtuin family members. For instance, SIRT1, by impacting the macrophage polarization, can control the suppression of the M1 subpopulation, thus, stimulating the M2 macrophage activation, and influence the regulation of adipose tissue inflammation in response to inducers including fatty acids, hypoxia, and endoplasmic reticulum stress. Therefore, the question has been raised about how the change in the activity of NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 mediates the change in the direction of monocyte/macrophage polarization towards the pro- or anti-inflammatory phenotype under the conditions of normal and increased nutrient intake.

The study involved 96 people aged from 18 to 25 years. According to the study design, at the first stage, anthropometric measurements, functional investigation, and surveys were carried out.

At the second stage, *in vitro* experiments, peripheral blood monocytes were isolated and cultured. Monocyte stimulation was performed with *E. coli* lipopolysaccharide (LPS) and γ -interferon (γ IFN) to induce M1 phenotype polarization, and by interleukin-4 (IL-4) to induce M2 phenotype polarization. Determination of *sirt1*, *stat1*, *stat6* gene expression was performed on the 3rd and 7th days of cell incubation by polymerase chain reaction in real time; the IL-6, IL-10 concentrations was detected from cell supernatant, serum highly sensitive c-reactive protein (hsCRP) and transforming growth factor β 1 (TGF β 1) concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Anthropometric measurements at the first stage of the study demonstrated significantly higher rates of body weight, BMI (body mass index), waist circumference (WC), hip circumference (HC) in both male and female participants with overweight and class I obesity compared with the control group ($p < 0.05$). The waist/hip circumference ratio was by 10.13% higher in men with class I obesity compared with the controls ($p < 0.05$). In overweight males, the body fat percentage was by 76.85% higher compared with the control; the body fat percentage in the males with class I obesity was by 112.77% significantly higher than in the control group. In overweight women and those with class I obesity, these values were by 56.35% and 74.57% higher respectively, compared to the control group ($p < 0.05$).

The SF-36 (Outcomes Study 36 Item Short Form Health Status) survey findings pointed out a decrease in the quality of life with the increase in body weight. A particularly considerable fall in role physical and role emotional wellbeing, deterioration of mental health was observed in the female individuals; the male participants showed the similar patterns, including fading viability ($p < 0.05$). The data obtained are confirmed by the reliable correlations of medium strength between quality of life indicators and anthropometric measurements.

Cardiovascular parameters including heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), and mean arterial pressure (MAP) in the individuals with class I obesity of both sexes at rest were significantly higher compared to the control group. After the exercise test, there was a significant increase in the HR, SAP and MAP in overweight men, while overweight women were found as having increased heart rate only. The subjects of both sexes with obesity had increased HR, SAP and MAP; nevertheless, elevated DAP was registered in the women only, and increased pulse pressure (PP) was registered in the men ($p < 0.05$).

The Robinson index was significantly higher in the overweight men by 13.88%, and by 19.17% in the men with class I obesity; this index in the female individuals with obesity was higher by 16.90% compared with controls that suggests the lack of cardiovascular functionality.

The results obtained have shown that the actual energy consumption of overweight individuals or those having class I obesity exceeds the daily based on the ratio between the level of basal metabolism and the coefficient of physical activity. The energy value of the diet for the overweight men on workdays was by 16.02% higher, and by 26.47% higher over weekends compared to the recommended daily energy intake. The energy value of the diet for the men with obesity significantly exceeds the recommended daily energy intake by 20.09% on workdays, and by 33.92% over weekend. In the overweight women, the energy value of the diet over weekend significantly exceeded the daily energy consumption and was by 24.46% higher; the energy intake in the women with class I obesity was by 10.48% higher on workdays, and by 37.28% higher over weekend compared to the recommended energy values.

According to the DEBQ and TFEQ-R18 questionnaires, eating disorders were observed in both sexes of all groups. According to DEBQ, the restrictive type was predominant in the males and females with class I obesity. The rate of emotional type in the males with class I obesity was by 26.03% lower than in the control group. The similar findings demonstrating the changes in eating behaviour were obtained from the TFEQ-R18 questionnaire.

At the second stage, the expression of SIRT1, transcription factors of signal transducers and activators of transcription 1 and 6 (STAT1, STAT6) in monocytes/macrophages of peripheral blood of the subjects were studied.

The level of *sirt1* gene expression in IL-4-stimulated cells was higher in all study groups. The maximum value of the *sirt1* gene expression was found out in the individuals with class I obesity under the cell stimulation with IL-4 1.084 (0.574 – 5.650) $2^{-\Delta Ct}$, and 0.877 (0.819 – 1.650) $2^{-\Delta Ct}$, respectively after 3 and 7 days of incubation. There has been revealed the positive correlations between the level of the *sirt1* gene expression after the 3 and 7 day incubation in the individuals with normal body weight in IL-4-stimulated cells, as well as in the overweight individuals and those with obesity in the cells stimulated with LPS, and with γ IFN and IL-4.

The *stat6* gene was maximally expressed in the LPS- and γ IFN-stimulated cells of the individuals with normal body weight, and in the IL-4-stimulated cells of the overweight individuals and those having obesity. When compared between the groups, a significantly higher *stat6* expression was detected in the individuals with obesity in unstimulated cells and in macrophages stimulated by M1 and M2 after 3 days and by M2 after 7 days. The highest growth in *stat6* expression, as well as in *sirt1* expression, occurred under the IL-4 stimulation. Positive high- and medium-strength correlation for IL-4-stimulated cells was found between *sirt1* and *stat6* expression that confirming the regulatory effect of SIRT1 and promoting polarization toward M2 phenotype formation in peripheral blood monocytes of overweight and obese individuals that is determined by enhancing the *stat6* gene expression.

The lowest values of the ratio between *stat1/stat6* were determined in the individuals with class I obesity in the cells stimulated with LPS, and with γ IFN and IL-4 after 3 days. The value of *stat1/stat6* in the IL-4-stimulated cells of obese individuals after 7 days was significantly lower than in the individuals with normal body weight.

According to our findings, in the supernatants of LPS- and γ IFN-stimulated cells of the obese individuals there were significantly higher IL-6 levels compared with the individuals with normal body weight. Correlation analysis showed a negative

association between IL-6 secretion and SIRT1 expression in LPS- and γ IFN-stimulated cells ($r = -0.838$, $p = 0.013$).

There has been found a significant increase in IL-10 production by LPS- and γ IFN-stimulated cells in the obese individuals compared to the normal weight group and a decrease in IL-4-stimulated cells in overweight individuals compared to the normal weight individuals.

The level of blood serum HSCRIP in the individuals with class I obesity significantly exceeded this values of the normal body weight and overweight individuals. In the individuals with obesity, the TGF β 1 level was significantly higher by 82.19% compared to the normal body weight individuals, and by 46.36% higher compared to the overweight individuals. Correlation analysis demonstrated a positive relationship between *stat1* expression in LPS- and γ IFN-stimulated cells and serum HSCRIP ($r = 0.673$, $p = 0.039$) in the overweight individuals; positive correlation between *stat6* expression in LPS- and γ IFN-stimulated cells after 7 days and serum TGF β 1 ($r = 0.685$, $p = 0.035$) in the obese individuals as opposed to the negative *stat1* correlation between LPS- and γ IFN-stimulated cells after 7 days and serum TGF β 1 ($r = -0,640$, $p = 0,026$) in the subjects with normal body weight.

The results obtained suggest that in peripheral blood monocytes of the overweight individuals and those having obesity, SIRT1 implements a regulatory role mediated by the signalling cascade of STAT6 transcription factor with directing the polarization towards the anti-inflammatory phenotype. Significantly higher levels of *sirt1* gene expression in unstimulated cells, under stimulation conditions, and its increase during the incubation period indicate a possible preconditioning of peripheral blood monocytes that counteracts the formation of pro-inflammatory phenotype before monocyte recruiting into adipose tissue. This effect occurs in the overweight people and those with mild obesity, who have no signs of metabolic pathology in the presence of minor significant changes in systemic inflammation markers. Identifying the elements involved and impacting the results of signal transduction is of great importance not only for better understanding the basic principles of macrophage functioning, but also for developing therapies mediated by modelling the polarization macrophage status.

Scientific novelty of the results obtained.

This study has yielded the number of important new findings. The study is the first to have determined the regulatory role of NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 in the polarization of M1/M2 monocytes/macrophages in the individuals with normal body weight, overweight and those having class I obesity. It has been the first attempt to investigate the expression level of SIRT1, STAT1 and STAT6 in peripheral blood monocytes/macrophages at different stages of activation depending on body weight.

The dissertation has revealed a significantly higher level of *sirt1* gene expression in IL-4-stimulated cells compared to LPS- and γ IFN-stimulated cells in all study groups as well as demonstrated an increase in the *sirt1* gene expression level depending on the body weight gaining. The highest values of *sirt1* gene expression are found in the IL-4-stimulated cells of the individuals with class I obesity.

Recent data on the increase in the expression level of the *sirt1* gene in the dynamics of cell incubation with the formation of positive correlations between the expression level during incubation 3 and 7 days in individuals with normal body weight in IL-4-stimulated cells, in individuals with increased weight and obesity I degree, also in LPS- and γ IFN-stimulated cells.

This research is the first to have demonstrated the *stat6* gene is expressed at the highest level in the LPS- and γ IFN-stimulated cells of the people with normal body weight, and in the IL-4-stimulated cells of the overweight people and those with obesity. When compared between the groups, a significantly higher level of *stat6* expression has been found in the unstimulated cells and in LPS- and γ IFN-, and IL-4-stimulated macrophages after 3 days and in IL-4-stimulated macrophages after 7 days in the individuals with obesity.

For the first time, the highest *stat6* and *sirt1* expression has been revealed in the IL-4-stimulated macrophages. There has been found out a positive high- and medium-strength correlation for IL-4-stimulated cells between *sirt1* and *stat6* expression.

Significantly lower *stat1/stat6* ratios have been first discovered in the LPS- and γ IFN-stimulated cells and IL-4-stimulated cells after for 3 days and in the IL-4-

stimulated cells after 7 days in the individuals with class I obesity compared to the normal weight subjects.

This research has clearly shown that in overweight people and those with obesity, the changes in the SIRT1 expression mediate the changes in the balance between the expression of nuclear transcription factors STAT1 and STAT6 in monocytes and macrophages towards the formation of anti-inflammatory M2 phenotype.

This study represents new data on significantly higher IL-6 production by LPS- and γ IFN-stimulated macrophages in the obese individuals compared to normal-weight individuals, and on the formation of a negative correlation between IL-6 secretion and SIRT1 expression in LPS- and γ IFN-stimulated cells ($r = -0.838$, $p = 0.013$).

The research has been the first demonstrated a significant increase in IL-10 level in supernatants of the LPS- and γ IFN-stimulated cells in the people with class I obesity compared to the normal weight group, and a decrease in supernatants of the IL-4-stimulated cell in the overweight subjects compared to normal weight individuals.

The results obtained demonstrate the correlation between *stat1* and *stat6* expression in LPS- and γ IFN-stimulated cells and HSCRP and TGF β 1 levels in individuals of different body weights.

This study provides the additional data on the development of cardiovascular functional capacity deterioration parallel to weight gaining that is supported by the significant increase in the Robinson's index values in the overweight male individuals and in the people of both sexes with class I obesity. This dissertation also provides some data on declining the quality of life with increasing body weight with particularly significant reductions in role physical functioning, role emotional functioning and mental health in the female individuals, and indicators of role physical functioning, viability, and role emotional functioning in the male subjects.

The dissertation has broadened the knowledge about the presence of eating disorders in normal body weight people, overweight people and those with class I obesity of both sexes and the formation of relationships between indicators of types of eating disorders and anthropometric parameters in people of both sexes with normal weight, overweight, and class I obesity.

This study provides the additional data showing the energy value of the diet for overweight people and those with class I obesity of both sexes significantly exceeds the energy value of the diet for control groups, and thus, contributes to the formation of a positive energy balance between recommended daily energy intake and energy value of the diet.

The practical significance of the results obtained.

The results obtained add substantially providing strong evidence, to better understanding of the regulatory role of NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 in the M1/M2 monocytes/macrophages polarization in the individuals with normal body weight, overweight and class I obesity.

New data obtained on the dependence of the expression of SIRT1, STAT1 and STAT6 in peripheral blood monocytes/macrophages, which are at different stages of activation on body weight, contribute to the knowledge of the mechanisms of polarization and the development of low-grade systemic inflammation associated with weight gaining and obesity. Determination of these indicators can be used early diagnostic criterion for detecting the processes of monocyte preconditioning with the further formation of pro- or anti-inflammatory phenotype.

Determining the expression of NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 enables to identify risk groups for overweight and obesity in young people and to predict the predisposition to overweight and obesity, moreover, it can serve as a basis for the elaboration of therapies mediated by modelling the polarization status of macrophages.

Key words: monocytes, macrophages, macrophage polarization, NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1, nuclear transcription factors STAT1, STAT6, weight gain, class I obesity.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Дослідження якості життя молодих осіб з різною масою тіла. Вісник проблем біології та медицини. 2019;4(153):366–372. *(Здобувачем проведені аналіз літературних джерел, антропометричні вимірювання, оцінка карт спостережень, опитування, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*
2. Колінько ЛМ. Зміни харчової поведінки у молодих осіб із різної масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):138-144.
3. Kolinko LM, Vesnina LE. Energy value of dietary intake and its conformity to daily needs in young people. Світ медицини та біології. 2020;2(72):165-170. *(Здобувачем проведені опитування, розрахунок показників, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*
4. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Функціональний стан серцево-судинної системи у молодих осіб із різною масою тіла. Вісник проблем біології та медицини. 2020;4(158):389–394. *(Здобувачем проведені визначення показників серцево-судинної системи, розрахунок показників, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*
5. Kolinko L, Shlykova O, Izmailova O, Vesnina L, Kaidashev I. SIRT1 contributes to polarization of peripheral blood monocytes by increasing stat6 expression in young people with overweight and low-risk obesity. Georgian Med News. 2021;4(313):102–112. *(Здобувачем проведені виконання експериментальної частини, аналіз даних лабораторних досліджень, статистична обробка, підготовка статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Весніна ЛЕ, Боряк ХР, Колінько ЛМ. Вплив підвищеної маси тіла на якість життя у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»; 2018 лист. 16; Полтава. Полтава: УМСА; 2018, с. 43. *(Здобувачем проведені антропометричні вимірювання, опитування, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*
7. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Дослідження відповідності енергетичної цінності харчового раціону молодих осіб потребам в енергії. XV Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів «Молодь і поступ біології», присвячена 135 річниці від дня народження Я. Парнаса; 2019 квіт. 9–11; Львів. Львів; 2019, с. 152–153. *(Здобувачем проведені опитування, розрахунок показників, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*
8. Колінько ЛМ, Соколенко ВМ, Весніна ЛЕ. Зміни показників якості життя у молодих осіб в залежності від маси тіла. Матеріали XX з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка. Фізіологічний журнал. Київ. 2019;3 (65):94–95. *(Здобувачем проведені антропометричні вимірювання, опитування, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*
9. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Визначення частки жиру в організмі молодих осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня. Матеріали XVII з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства з міжнародною участю. 2019 лист. 14–16; Полтава. Полтава: УМСА; 2019, с. 193. *(Здобувачем проведені антропометричні вимірювання, розрахунок показників, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*
10. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості харчової поведінки у молодих осіб із різною масою тіла Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в

- концепції здоров'я людини; 2020 квіт. 9–11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 98–99. *(Здобувачем проведені опитування, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*
11. Колінько ЛМ. Вплив підвищеної маси тіла та ожиріння на стан серцево-судинної системи та енергетичний потенціал. Матеріали V міжнародної наукової конференції. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології; 2020 жовт. 1-2; Дніпро. Дніпро: «Ліра»; 2020, с. 48-49.
12. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників з показниками функціонального стану серцево-судинної системи у осіб із різною масою тіла. Матеріали XIV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2020 лист. 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020, с. 94-95. *(Здобувачем проведені розрахунок та аналіз показників, статистична обробка даних, оформлення тексту публікації).*
13. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок показників енергетичної цінності харчового раціону та функціонального стану серцево-судинної системи у осіб з різною масою тіла. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я 2021 р. Клінічна та профілактична медицина. 2021;1(15):103. *(Здобувачем проведені розрахунок та аналіз показників, статистична обробка даних).*
14. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості експресії *sirt1* в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб із різною масою тіла. Матеріали XVII Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів; 2021 квіт. 9–11; Львів. Львів: ТОВ «Ромус-поліграф»; 2021, с. 207–208. *(Здобувачем проведені виконання експериментальної частини, аналіз даних лабораторних досліджень статистична обробка, оформлення тексту публікації).*
15. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості продукції цитокінів моноцитами/макрофагами периферичної крові осіб із різною масою тіла. Матеріали III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених

з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»; 2021 трав. 12; Харків. Харків: НФаУ; 2021, с. 95. *(Здобувачем проведені виконання експериментальної частини, аналіз даних лабораторних досліджень, статистична обробка, оформлення тексту публікації).*

16. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Експресія *stat1* та *stat6* в моноцитах/макрофагах молодих осіб із різною масою тіла. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій 140-річчю з дня народження академіка О. О. Богомольця; 2021 трав. 21; Київ. Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2021, с. 110. *(Здобувачем проведені виконання експериментальної частини, аналіз даних лабораторних досліджень, статистична обробка, оформлення тексту публікації).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ.....	22
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. NAD ⁺ -ЗАЛЕЖНА ДЕАЦЕТИЛАЗА SIRT1 В ПРОЦЕСІ ПОЛЯРИЗАЦІЇ МОНОЦИТІВ / МАКРОФАГІВ (огляд літератури)	37
1.1. Сучасні уявлення про поляризацію моноцитів/макрофагів.....	37
1.2. Особливості поляризації моноцитів/макрофагів при ожирінні	41
1.3. NAD ⁺ -залежна деацетилаза SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/ макрофагів	44
1.4. Механізми реалізації регуляторної ролі NAD ⁺ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Загальна характеристика осіб досліджуваних груп та дизайн дослідження ...	54
2.1.1. Антропометричні методи, визначення якості життя	55
2.1.2. Оцінка функціонального стану серцево-судинної системи	59
2.1.3. Дослідження енергетичної цінності харчового раціону	60
2.1.4. Дослідження харчової поведінки	61
2.2. Лабораторні методи	62
2.2.1. Виділення та культивування моноцитів/макрофагів	62
2.2.2. Визначення експресії генів <i>sirt1</i> , <i>stat1</i> та <i>stat6</i>	64
2.2.3. Визначення рівня цитокінів та біомаркерів у супернатанті клітин та сироватці крові	66
2.2.4. Статистичні методи дослідження	67
РОЗДІЛ 3. АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ВІДПОВІДНІСТЬ КАЛОРИЙНОСТІ ДОБОВОГО РАЦІОНУ ПОТРЕБАМ В ЕНЕРГІЇ У ОСІБ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП	68
3.1. Характеристика антропометричних показників та їх вплив на якість життя осіб досліджуваних груп із різною масою тіла	68

3.2. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи осіб із різною масою тіла	80
3.3. Аналіз відповідності калорійності добового раціону енергетичним потребам у осіб із різною масою тіла	86
3.4. Характеристика харчової поведінки осіб із різною масою тіла	96
РОЗДІЛ 4. ЕКСПРЕСІЯ NAD ⁺ -ЗАЛЕЖНОЇ ДЕАЦЕТИЛАЗИ SIRT1, STAT1 ТА STAT6 В МОНОЦИТАХ/МАКРОФАГАХ ЗА УМОВ НОРМАЛЬНОГО ТА ПІДВИЩЕНОГО НАДХОДЖЕННЯ ЕНЕРГІЇ	106
4.1. Дослідження рівня експресії NAD ⁺ -залежної деацетилази SIRT1, STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп в досліджах <i>in vitro</i> на різних етапах активації в залежності від маси тіла	106
4.2. Дослідження рівня про- та протизапальних цитокінів та маркерів запалення у осіб досліджуваних груп за умов нормального та підвищеного надходження енергії	123
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	131
ВИСНОВКИ	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	159
ДОДАТКИ	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	- артеріальний тиск
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
вчСРБ	- високочутливий С-реактивний білок
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ЖМТ	- жирова маса тіла
ІМТ	- індекс маси тіла
ІФА	- імуноферментний аналіз
кДНК	- комплементарна дезоксирибонуклеїнова кислота
КФА	- коефіцієнт фізичної активності
М1	- класично активовані макрофаги
М2	- альтернативно активовані макрофаги
ОО	- основний обмін
ОБ	- окружність біцепса
ОЖ	- окружність живота
ОО	- основний обмін
ОПп	- окружність передпліччя
ОС	- окружність стегон
Ост	- окружність стегна
ОТ	- окружність талії
ОШ	- окружність шиї
ОТ/ОС	- співвідношення окружності талії до окружності стегон
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПТ	- пульсовий тиск
РНК	- рибонуклеїнова кислота
САТ	- систолічний артеріальний тиск
СГТ	- середній гемодинамічний тиск
ХП	- харчова поведінка
ЧСС	- частота серцевих скорочень

- ARG1 - аргіназа (Arginase 1)
- CD - кластер диференціювання (Cluster of differentiation)
- DEBQ - опитувальник харчової поведінки (Dutch Eating Behavior Questionnaire)
- IkB - інгібітор ядерного фактора κB (Inhibitors of nuclear factor κB)
- IFN - інтерферон (Interferon)
- IL - інтерлейкін (Interleukin)
- IL-R - рецептор інтерлейкіну (Interleukin receptor)
- iNOS - індукбельна ізоформа синтази оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase)
- IRF - регуляторний фактор інтерферону (Interferon regulatory factor)
- FBS - фетальна бича (теляча) сироватка (Fetal bovine serum)
- GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
- Jak1 - Янус кінза 1 (Janus kinase 1)
- JNK - c-Jun N – кінцева кінза (c-Jun N-terminal kinase)
- LPS - ліпополісахарид (Lipopolysaccharide)
- M-CSF - макрофагальний колонієстимулюючий фактор (Macrophage colony-stimulating factor)
- NAD⁺ - нікотинамід аденіндинуклеотид (Nicotinamide adenine dinucleotide)
- NO - оксид азоту (II) (Nitrogen oxide)
- NOS - синтаза оксиду азоту (Nitric oxide synthase (К.Ф.1.14.13.39))
- NF-κB - ядерний фактор транскрипції каппа-В ехансер (посилювач) легких ланцюгів активованих В-клітин (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
- PPAR_γ - рецептор, що активується проліфератором пероксисом γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ)
- SIR2 - гени регулятори мовчазної інформації 2 (Silent information regulator 2)
- SIRT 1-7 - сіртуїни 1-7 (Sirtuins)

- STAT - перетворювач сигналу та активатор транскрипції (Signal transducer and activator of transcription)
- SF-36 - опитувальник оцінки якості життя-36 (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form Health Status)
- Th-1 - Т-хелпер 1 типу (T-Helper)
- Th-2 - Т-хелпер 2 типу (T-Helper)
- TGF β 1 - трансформуючий фактор росту β 1 (Transforming growth factor β 1)
- TFEQ-R18 - три факторний опитувальник харчової поведінки-R18 (Three factor eating questionnaire-R18)
- TLR4 - Toll-подібний рецептор 4 (Toll-like receptor 4)
- TNF - фактор некрозу пухлин (Tumor necrosis factor)
- WHO - Всесвітня організація охорони здоров'я (World Health Organization)

ВСТУП

Актуальність теми.

Моноцити та макрофаги відносяться до клітин першої лінії захисту від патогенних мікроорганізмів [1,2,3], реалізуючи фундаментальну роль у функціонуванні вродженого імунітету. Являючись неоднорідною популяцією [4], макрофаги приймають участь у запуску і реалізації реакцій набутого імунітету, є їх ключовими клітинами-сенсорами та реагують на різні ендогенні та екзогенні сигнали (травми, інфекції, гіпоксію, метаболічний стрес та ін.).

Макрофаги присутні в тканинах у вигляді різних функціональних фенотипів [1,2,3]. Сучасні дослідження підтверджують, що в системі гемопоезу макрофагам притаманна пластичність та значна різноманітність [5], опосередкована сигналами мікрооточення [6,7].

Залежно від мікросередовища, куди потрапляють макрофаги, вони можуть набувати різний фенотип [8]. Сигналами для поляризації макрофагів є апоптотичні клітини, гормони, імунні комплекси, цитокіни, що виділяються лімфоцитами або іншими клітинами [9,10].

Подібно до процесу поляризації лімфоцитів-хелперів 1 і 2 типу (Th1 – Th2), були визначені дві поляризовані форми макрофагів: класично активований M1 і альтернативно активований M2 фенотипи [11].

За сучасними даними, макрофаги є центральними медіаторами індукованого ожирінням запалення у жировій тканині та інсулінорезистентності та ключовими клітинами підтримки гомеостазу адипоцитів. Вважають, що макрофаги виконують подвійну роль, змінюючи свій статус для підтримки імунних реакцій, розвитку ожиріння та супутніх захворювань [12].

Аналіз новітніх даних свідчить про існування більш складного сценарію, коли спектр станів макрофагів перевищує поляризацію тільки за M1/M2 фенотипами, зокрема, при ожирінні та цукровому діабеті 2 типу, що потребує подальших досліджень [13].

Як відомо, підвищена маса тіла та ожиріння є наслідком енергетичного дисбалансу між калоріями, які споживає та витрачає людина, в основі якого є

глобальна зміна харчування у бік збільшення споживання висококалорійної їжі та гіподинамія [14]. Серед факторів, які здатні впливати на енергетичний дисбаланс шляхом обмеження калорійності, сучасні дослідники виділяють представників родини сіртуїнів SIRT1-7 [15,16].

Сіртуїни – сімейство білків, які кодуються генами регуляторів мовчазної інформації (silent information regulator - SIR) [15,17], відносяться до еволюційно консервативних адениндинуклеотид (NAD⁺)-залежних лізиндеацетилаз або рибозилтрансфераз, що підтримують у клітинах тварин фізіологічний гомеостаз [18].

Визначено, що сіртуїни експресуються в метаболічно активних клітинах, включаючи білу жирову тканину [19], активуються за рахунок обмеження калорій [20] та при переїданні знижуються [21].

З представників родини сіртуїнів найбільшу увагу привертає SIRT1 [22]. Залишки гістонів, які беруть участь у регуляції транскрипції (H3-K9, H4-K16, H1-K26) і деякі негістонові білкові мішені (p⁵³, FOXO1/3, PGC-1 α , NF- κ B) дезацилуються SIRT1, що опосередковує можливість регуляції SIRT1 численних життєво важливих сигнальних шляхів [22,23]. SIRT1 контролює активність цільових білків, деацетилює регулятори метаболізму та реакції на стрес [19].

SIRT1 є ключовим регулятором імунної відповіді, гальмуючи NF- κ B [23,24], пригнічує експресію генів, вивільняє TNF α із LPS-стимульованих макрофагів, проявляє широку протизапальну дію [25]. Літературні дані свідчать, що SIRT1 є ключовим регулятором самопоновлення макрофагів, що об'єднує клітинний цикл та може бути важливим регулятором старіння [26].

Останні дані свідчать, що SIRT1 регулює поляризацію макрофагів, здійснюючи контроль за пригніченням субпопуляції M1 та стимулюючи активацію M2 макрофагів [27,28].

Виявлено, що експресія SIRT1 в підшкірній жировій тканині зворотно пов'язана з інфільтрацією макрофагів, що говорить про його регуляцію запаленням жирової тканини у відповідь на індуктори (жирні кислоти, гіпоксію, стрес ендоплазматичного ретикулуму) [19]. Надмірна експресія SIRT1, викликана

систематичним харчуванням з високим вмістом жиру, запобігає накопиченню макрофагів жирової тканини і навпаки, індуковане або генетичне зниження SIRT1 залучає макрофаги до жирової тканини.

На теперішній час потребує вивчення питання, яким чином зміна активності NAD⁺-залежної деацетилази SIRT1 опосередковує зміну напрямку поляризації моноцитів/макрофагів в бік про- (M1) або протизапального (M2) фенотипу за умов нормального та підвищеного надходження нутрієнтів. Визначення молекулярної основи поляризації макрофагів забезпечить розуміння природи розвитку патологічного стану та можливість створювати нові лікарські засоби спрямованої дії на процес поляризації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана 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 регуляторної ролі NAD⁺-залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження поживних речовин.

Завдання дослідження:

1. Визначити антропометричні показники, показники серцево-судинної системи, вегетативної регуляції та якості життя у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.
2. Визначити відповідність калорійності харчового раціону потребам в енергії та особливості харчової поведінки у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

3. Дослідити рівень експресії NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в моноцитах/макрофагах периферичної крові на різних етапах активації в досліді *in vitro* в залежності від маси тіла.
4. Визначити рівень експресії факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах в досліді *in vitro*.
5. Визначити поляризаційний профіль моноцитів/макрофагів в досліді *in vitro* за продукцією про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин.
6. Дослідити рівень цитокінів та маркера запалення у сироватці крові осіб досліджуваних груп.
7. Визначити взаємозв'язок рівня експресії SIRT1 з експресією STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, рівнем про- та протизапальних цитокінів у супернатанті клітин та у сироватці крові.

Об'єкт дослідження: поляризація моноцитів/макрофагів.

Предмет дослідження: регуляторна роль NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів за умов формування підвищеної маси тіла та ожиріння.

Методи дослідження: для вирішення поставлених завдань були використані 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 частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), пульсового тиску (ПТ), середнього гемодинамічного тиску (СГТ), індексу Робінсона (ІР)), методи опитування (проведені з використанням карти спостережень, опитувальників якості життя SF-36, Голандського опитувальника харчової поведінки DEBQ, трьох-факторного опитувальника Стункарда TFEQ-R18, 24-годинного (добового) відтворення харчування), статистичні методи.

В експериментальній частині проведено виділення та культивування моноцитів периферичної крові. Індукція поляризації моноцитів в досліді *in vitro*

для формування фенотипу M1 проведена за допомогою ліпополісахариду (LPS) і γ -інтерферону (γ IFN), для поляризації за фенотипом M2 - інтерлейкіну-4 (IL-4).

Рівень експресії генів *sirt1*, транскрипційних факторів перетворювачів сигналів та активаторів транскрипції 1 та 6 (*stat1*, *stat6*) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу», концентрацію IL-6 та IL-10 у супернатанті клітин, трансформуючого фактору росту β 1 (TGF β 1) та високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу.

Наукова новизна отриманих даних.

Вперше визначена регуляторна роль NAD⁺-залежної деацетилази SIRT1 у поляризації M1/M2 моноцитів/макрофагів у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня. Вперше досліджений рівень експресії SIRT1, STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові на різних етапах активації в залежності від маси тіла.

Вперше визначений достовірно вищий рівень експресії гена *sirt1* у клітинах, стимульованих IL-4, ніж у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN осіб усіх досліджуваних груп. Вперше визначено зростання рівня експресії гена *sirt1* відповідно до підвищення маси тіла. Найбільші значення експресії гена *sirt1* визначені у осіб з ожирінням I ступеня у клітинах, стимульованих IL-4.

Отримані новітні дані стосовно зростання рівня експресії гена *sirt1* в динаміці інкубації клітин з формуванням позитивних кореляційних зв'язків рівня експресії при інкубації 3 та 7 діб у осіб з нормальною масою тіла у клітинах, стимульованих IL-4, у осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня, також і у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN.

Вперше показано, що рівень експресії гена *stat6* максимально виражений у клітинах осіб з нормальною масою при стимуляції LPS та γ IFN, у осіб з підвищеною масою та ожирінням – при стимуляції IL-4. При порівнянні між групами достовірно вищий рівень експресії *stat6* визначений у осіб з ожирінням у нестимульованих клітинах і в макрофагах, стимульованих LPS і γ IFN та IL-4 3 доби, та IL-4 7 діб.

Вперше показаний найбільший рівень зростання експресії *stat6*, як і *sirt1* у макрофагах, стимульованих ІЛ-4. Між експресією *sirt1* та *stat6* визначені позитивні високої та середньої сили зв'язки для клітин, стимульованих ІЛ-4.

Вперше визначені достовірно нижчі значення співвідношення показників *stat1/stat6* у клітинах осіб з ожирінням І ступеня, стимульованих LPS та γ IFN та ІЛ-4 протягом 3 діб та стимульованих ІЛ-4 протягом 7 діб порівняно з особами з нормальною масою.

Вперше показано, що у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням зміна рівня експресії SIRT1 опосередковує зміну балансу експресії ядерних факторів транскрипції STAT1 і STAT6 у моноцитах та макрофагах із формуванням протизапального M2 фенотипу.

Отримані новітні дані стосовно достовірно вищої продукції ІЛ-6 макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою та формування негативного зв'язку секреції ІЛ-6 та експресії SIRT1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN ($r = -0,838$, $p = 0,013$).

Вперше показано достовірне збільшення рівня ІЛ-10 у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN у осіб з ожирінням І ступеня у порівнянні з групою з нормальною масою та зниження в супернатантах клітин, стимульованих ІЛ-4 у осіб з підвищеною масою у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Вперше продемонстровано формування зв'язків між експресією *stat1* і *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та рівнем вчСРБ та TGF β 1 у сироватці у осіб із різною масою тіла.

Доповнені дані стосовно розвитку недостатності функціональних можливостей серцево-судинної системи із збільшенням маси тіла на основі достовірного підвищення показника індексу Робінсона у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла та у осіб з ожирінням І ступеня обох статей.

Отримані додаткові дані стосовно зниження якості життя зі збільшенням маси тіла з особливо значним зниженням показників рольового фізичного функціонування, рольового емоційного функціонування та психічного здоров'я у

осіб жіночої статі, показників рольового фізичного функціонування, життєздатності та рольового емоційного функціонування у осіб чоловічої статі.

Отримали подальшого розвитку дані про наявність порушень харчової поведінки у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня обох статей та формування взаємозв'язків між показниками типів порушень харчової поведінки та антропометричними показниками у осіб з нормальною, підвищеною масою та ожирінням I ступеня обох статей.

Отримані додаткові дані, які свідчать що енергетична цінність харчового раціону осіб із підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня обох статей достовірно перевищує енергетичну цінність раціону осіб контрольної групи та сприяє формуванню позитивного енергетичного балансу між рекомендованим добовим споживанням енергії та енергетичною цінністю харчового раціону

Практичне значення отриманих результатів.

Результати роботи поглиблюють знання та обґрунтовують розуміння регуляторної ролі NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 у поляризації M1/M2 моноцитів/макрофагів у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

Отримані новітні дані стосовно залежності рівня експресії SIRT1, STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові, які знаходяться на різних етапах активації від маси тіла доповнюють знання стосовно механізмів поляризації та розвитку низькоінтенсивного системного запалення при підвищенні маси тіла та ожирінні. Визначення даних показників є можливим раннім діагностичним критерієм виявлення процесів прекодиціювання моноцитів з формуванням про- або протизапального фенотипу.

Визначення рівня експресії NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 дозволить визначити групи ризику розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння у молодих осіб та прогнозувати схильність до формування підвищеної маси тіла та ожиріння, та може бути основою розробки засобів терапії, опосередкованої моделюванням поляризаційного статусу макрофагів.

Результати дисертаційної роботи були впроваджені в навчальний та науковий процес кафедр фізіології та патофізіології Полтавського державного медичного університету, в навчальний процес кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, в навчальний та науковий процес кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету, в матеріали лекцій та практичних занять кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, в навчальний процес кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним в Науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету, де була проведена експериментальна частина роботи з визначення регуляторної ролі NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів у молодих осіб з різною масою тіла.

Автором самостійно проведено пошук та аналіз літературних джерел, їх систематизацію. Сумісно з науковим керівником д.мед.н., професором Весніною Л.Е. обрано тему роботи, розроблено теоретичне підґрунтя для експериментального дослідження процесу поляризації моноцитів/макрофагів. Самостійно проведено підбір та формування груп учасників, їх обстеження, аналіз даних опитувальників, проведено експериментальну частину дослідження, статистичну обробку отриманих даних. На базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики спільно із співробітниками виконані лабораторні методи дослідження.

Аналіз результатів експериментальних даних, наукову інтерпретацію, обговорення та формування висновків, впровадження результатів дослідження у практичну діяльність проведено за підтримки наукового керівника.

Апробація результатів дослідження.

Результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на наступних наукових форумах: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених (м. Полтава, 2018); XV Міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів, присвяченій 135 річниці від дня народження Я. Парнаса «Молодь і поступ біології» (м. Львів, 2019); XX з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка (м. Київ, 2019); XVII з'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства з міжнародною участю (м. Полтава, 2019); Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (м. Тернопіль, 2020); V міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» (м. Дніпро, 2020); XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2020); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я 2021 р. (м. Київ, 2021); XVII Міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів (м. Львів, 2021); III науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 140-річчю з дня народження акад. О. О. Богомольця (м. Київ, 2021).

Публікації. Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 16 наукових працях, із них 3 статті у фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України, 1 стаття в українському виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 1 стаття у іноземному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus (Грузія), 11 тез у збірниках наукових праць.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 191 сторінках комп'ютерного набору і складається з анотації українською та англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 32 рисунками та 29 таблицями. Список використаних джерел містить 252 джерела - 40 кирилицею та 212 латиницею.

РОЗДІЛ 1

NAD⁺-ЗАЛЕЖНА ДЕАЦЕТИЛАЗА SIRT1 В ПРОЦЕСІ ПОЛЯРИЗАЦІЇ МОНОЦИТІВ / МАКРОФАГІВ (огляд літератури)

1.1. Сучасні уявлення про поляризацію моноцитів/макрофагів

У 1887 році Ілля Мечников вперше ввів термін «макрофаг», відкривши явище фагоцитозу. Більше ста років фагоцитарна здатність макрофагів визнана ключовим процесом захисту від впливу патогенних мікроорганізмів та регенерації тканин та є основною фізіологічною реакцією всіх живих організмів [29,30].

Моноцити та тканинні макрофаги є основними клітинами вродженого імунітету, приймають участь в системі набутого імунітету при здійсненні фагоцитозу вмираючих клітин під час розвитку та у процесі дорослого життя [3,31].

Макрофаги є важливими як для вродженого, так і для адаптивного імунного захисту, присутні у всіх компартментах організму, реагуючи на стресорні чинники та забезпечуючи тканинний гомеостаз [32,33].

Макрофаги є клітинами мієлоїдної лінії, окрім фагоцитозу здатні реагувати на численні екологічні та епігенетичні сигнали [34,35].

Значна роль макрофагів визнана при пухлинних процесах, коли резидентні макрофаги формуються пухлинними клітинами для виконання певних функцій. Макрофаги мігрують до травмованих ділянок та локалізації інфекцій, набувають посиленої цитотоксичності, антимікробної та інгібіторної діяльності. Перебуваючи локально або системно, сприяють відновленню та завершенню запалення. Своєчасне видалення апоптотичних клітин макрофагами захищає клітини оточення від шкідливого вмісту відмерлих клітин і забезпечує збереження толерантності до власних антигенів [31,36,37].

Деякі моноцити/макрофаги називають «регуляторними», вони можуть виділяти велику кількість IL-10, як, наприклад, макрофаги кишечника [38,39].

Циркулюючі моноцити, похідні моноцитів макрофаги та тканинні макрофаги можуть відрізнитись своїм походженням, морфологією та транскриптомним профілем [40,41,42].

Моноцити та тканинні макрофаги походять з однієї лінії клітин, відіграють вирішальну, але різну роль у тканинному гомеостазі. Моноцити беруть активну участь під час запалення та виявленні патогенів, тканинні макрофаги відповідають за розвиток, гомеостаз тканин і результат запалення, їм притаманні функції залежно від тканини, в якій вони перебувають [34,43].

В залежності від різних функціональних властивостей моноцити/макрофаги розділяють за маркерами диференціювання: $CD14^{++}/CD16^{-}$ - прозапальні клітини, $CD14^{++}/CD16^{+}$ та $CD14^{+}/CD16^{+}$ протизапальні клітини [44].

Моноцити у периферичних тканинах знаходяться у неактивному стані, з низьким споживанням кисню і синтезом білка, помірним утворенням цитокінів, під дією чинників переходять у резидентні макрофаги [31,45]. Виділяють макрофаги порожнин - перитонеальні і плевральні, макрофаги печінки – Купферівські клітини, мозку – мікроглія, легені - альвеолярні макрофаги, остеобласти, вільні та фіксовані макрофаги селезінки та ін. [38,46].

Була виявлена неоднорідність макрофагів при дозріванні у різних середовищах від округлої (дозрівання у сироватці, диференційовані в присутності GM-CSF протягом 7 днів та після активації IL-10), видовженої форми та численними вакуолями (диференційовані в присутності макрофагального колонієстимулюючого фактора M-CSF) до змішаної форми (диференційовані в присутності гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора GM-CSF) [47,48,49,50].

За функціональною активністю макрофаги поділяються на класично активовані M1 та альтернативно активовані M2 фенотипи, які формуються в результаті процесу поляризації [37].

Наразі увагу науковців привертає не лише дослідження активації макрофагів, а й визначення процесу поляризації, як окремої ланки тканинного гомеостазу та патогенезу патологічних станів [51].

Концепція поляризації була вперше визначена в 1992 році Stein M. та співавторами, які спостерігали вплив IL-4/IL-13 на макрофаги [52]. Специфіка імунної відповіді на дію конкретного патогенного агента, цитокінове оточення, рівень запального процесу впливають на поляризацію макрофага. Поляризовані макрофаги відрізняються за рівнем експресії рецепторів, продукуванням цитокінів, ефекторною функцією та хемокіновими репертуарами [53,54].

Макрофаги здатні швидко адаптуватись до мікроекологічних змін у клітині, змінюючи свій фенотип від M1 до M2 та навпаки [47,55].

Відомо, що макрофаги субпопуляції M1 активуються шляхом стимуляції LPS, γ IFN та GM-CSF, дією прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин α (TNF α) [9,31,48,49,56].

M1 макрофаги виділяють прозапальні цитокіни TNF, IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, сприяють розвитку Th1-лімфоцитів, виділяють високі рівні активних форм кисню, індукують ізоформу синтази оксиду азоту (iNOS), сприяють обміну аргініну [9,10].

Фенотипово для M1 макрофагів характерний високий рівень експресії молекул гістосумісності II класу, маркерів CD68, CD80, CD86, здатність до регуляції експресії внутрішньоклітинного білка супресора цитокінового сигналу 3 (SOCS3) [7].

Класично активовані M1 макрофаги проявляють посилені ендоцитарні функції і становлять першу лінію захисту від внутрішньоклітинних патогенів, вважаються потужними ефекторними клітинами, які вбивають мікроорганізми, пухлинні клітини та продукують численні прозапальні цитокіни [9,11,31,57].

Альтернативно активовані M2 макрофаги – імуномодуляторний та тканинний ремодулюючий фенотип, може бути індукований IL-4, IL-10, IL-13, глюкокортикоїдами, трансформуючим фактором росту β - TGF β , вітаміном D₃ [58].

M2 макрофаги демонструють підвищений рівень експресії молекул MHC II класу, таких як HLA-DR та HLA-DQ, що вказує на їх готовність до ефективної презентації антигену. Виділяючи протизапальні медіатори, M2 реалізують

імуносупресивні ефекти до Th1-опосередкованих імунних реакцій, за характером продукції цитокінів подібні нестимульованим макрофагам [3,59].

На відміну від M1 макрофагів, для яких характерна експресія CD40, CD 64, CD 80, в меншій мірі - CXCL-11, CCR-7, макрофаги фенотипу M2 мають підвищену експресію CD1a, CD1b, CD11, CD16, CD32, CD163, CD180, CD200R (інгібуючий рецептор), CD206 (рецептор маннози), CD209, інтегрину $\alpha\beta 5$, стабіліну-1, TREM-2, CCL17 та CCL18 [48,50,54,60].

M1 макрофаги експресують iNOS, що метаболізує аргінін до оксиду азоту (NO) та цитруліну. Подальше метаболізування NO сприяє виходу реактивних видів азоту, а цитрулін – синтезу NO через цикл цитрулін-NO [61].

В макрофагах фенотипу M2 переважає аргіназний шлях. M2 макрофаги NO практично не виробляють, але підвищена аргіназна активність гідролізує аргінін до орнітина та сечовини. Шлях аргінази обмежує доступність аргініну для синтезу NO, а сам орнітин може додатково потрапляти у подальші шляхи синтезу поліаміну та проліну, які важливі для клітинної проліферації та відновлення тканин [53,61,62].

M2 макрофаги залежно від конкретних ліганд-рецепторних взаємодій розділяють додатково. Субпопуляція M2a активується IL-4, IL-13, грибками та гельмінтами, експресує ряд хемокінів, які сприяють накопиченню T-хелперів 2 типу (Th2-клітин), базофілів та еозинофілів. Макрофаги M2b індукуються LPS, імунними комплексами, апоптотичними клітинами та IL-1 α , виділяють високий рівень IL-10, прозапальні цитокіни TNF, IL-6 і експресують iNOS. Макрофаги M2c, подібні до фенотипу M1, індукуються комбінаціями IL-10, TGF β та глюкокортикоїдів [3,9,10,31,53,57].

Результати дослідження цитокінів та поверхневих маркерів нестимульованих та стимульованих LPS, γ IFN, IL-4 моноцитів показали, що поляризовані клітини є пластичними, оскільки вони можуть деполіаризуватись до макрофагів M0 або реполіаризуватись в протилежний фенотип (від M1 до M2 і навпаки) залежно від цитокінів, присутніх у місцевому середовищі. За висновками Тагіке А.А. та співавторів (2015), це може свідчити, яким чином

підтримується вроджений імунний баланс підмножинами макрофагів під час запальних та гомеостатичних станів [50].

1.2. Особливості поляризації моноцитів/макрофагів при ожирінні

Zeyda M. та співавтори (2007), досліджуючи фенотипи макрофагів, виділених з периферичної крові людини та стимульованими LPS/ γ IFN, IL-4 отримали популяції макрофагів з M1 та M2 фенотипами. Макрофаги, виділені з підшкірно-жирової клітковини різних ділянок тіла, мали фенотипи макрофагів жирової тканини, більшістю подібними до M2 фенотипу макрофагів периферичної крові незалежно від місця локалізації жирової тканини у осіб з ожирінням [60].

Макрофаги жирової тканини включають субпопуляції M1, M2 та змішаний фенотип - M1/M2, пропорції та кількість, фенотип і функції яких залежать від локального мікросередовища та набору моноцитів [63,64].

Макрофаги жирової тканини перешкоджають функціям адипоцитів, виробляють велику кількість цитокінів [60] та демонструють метаболічну активацію, доказами якої є кореляційні зв'язки із ІМТ [65].

Надмірне харчування змінює клітинний метаболічний репертуар. Коротколанцюгові насичені жирні кислоти, які на молекулярному рівні є ендогенними збудниками сигналізації TLR4, стають дезадаптивні при ожирінні і викликають дерегуляцію гомеостазу жирних кислот [37]. Ожиріння асоціюється з локальною низькоінтенсивною хронічною запальною реакцією [66] та збільшенням кількості макрофагів у жировій тканині [67].

За сучасними даними макрофаги є ключовими клітинами підтримки гомеостазу адипоцитів та центральними медіаторами індукованого ожирінням запалення у жировій тканині та інсулінорезистентності. Низькоінтенсивне хронічне запалення в жировій тканині не тільки призводить до збільшення кількості макрофагів, але й змінює їх властивості, опосередковуючи вплив на функції адипоцитів, синтез цитокінів, ознаки фенотипу субпопуляцій [68]. В цілому, запалення, яке формується під час ожиріння в жировій тканині може

слугувати регуляторним сигналом енергетичного обміну локального та системного рівня [69].

На клітинному рівні пов'язаний з ожирінням запальний процес вважається «стерильним», оскільки він формується у відповідь на метаболічні подразники, та залишається хронічним. Вплив гіпертрофії адипоцитів, гіпоксії та клітинного апоптозу ініціює зміну фенотипу макрофагів жирової тканини з протизапального M2 на прозапальний M1 [70]. Ці зміни із продукцією цитокінів підтримують системне запалення низької інтенсивності [71].

Досліджуючи експресію про-, протизапальних цитокінів та маркерів метаболічної активності у осіб з нормальною масою та ожирінням, Kratz M. та співавтори (2014) виявили підвищення рівня маркерів метаболічної активності ABCA1 та CD36 у підшкірно-жировій клітковині при обстеженні осіб з ожирінням. Маркери активації фенотипу M1 були або відсутні, або дуже слабо експресувались у будь-якій жировій тканині. При дослідженні мишей з ожирінням відмічено збільшення генів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, що свідчить про початок дії протизапального шляху, але ще не домінуючого [65].

Експериментально доведено, що мікросередовище жирової тканини впливає на збільшення проліферації макрофагів, які в свою чергу викликають її хронічне запалення незалежно від кількості макрофагів [72]. Крім того, при ожирінні у мишей підвищення концентрації вільних жирних кислот, що виділяються із інсулінрезистентних адипоцитів, призводить до ліпотоксичності та загибелі клітин. M2 макрофаги сприяють програмі виживання клітин, інгібуючи програму загибелі, опосередковану запаленням. Регульована віссю STAT6/PPAR γ поляризація за M2 фенотипом підвищує толерантність макрофагів жирової тканини до опосередкованого ліпідами стресу, підтримуючи гомеостатичний стан [73].

Слід відзначити, що метаболічна активація макрофагів викликає продукцію прозапальних цитокінів TNF α , IL-6, IL-1 β та IL-18, які викликають стійкість до інсуліну (шкідлива, згубна функція - detrimental functions) [66] та лізосомальний

екзоцитоз відмерлих адипоцитів (корисна функція - beneficial functions) за участю нікотинамід аденіндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидази-2 у мишей [74].

Дослідження показали, що запалення жирової тканини може бути ранньою та постійною подією, в той час як загибель адипоцитів може настати переважно після тривалого годування з високим вмістом жиру, коли жирова тканина стає гіпоксичною [74].

Wlasczak A.M. та співавтори (2020) запропонували концепцію «жирової» пам'яті, відповідно до якої стійке стерильне запалення може залишатись незалежно від нормалізації маси тіла. Кількість M2-подібних макрофагів не збільшується, а M1-подібних не зменшується після втрати маси. Адипоцити, макрофаги жирової тканини, Treg (Regulatory T Cell) підклас CD4⁺ Т-лімфоцитів, CD8⁺ Т-клітини, ILC2-клітини (Innate Lymphoid Cell Type 2) та M1-подібні макрофаги не нормалізуються із втратою маси тіла. Такий стан підтримує інсулінорезистентність та порушення обміну глюкози [75].

У худих мишей резидентні макрофаги жирової тканини перебувають у стані спокою, підтримуючи свій початковий рівень шляхом самооновлення. На ранній стадії ожиріння відбувається проліферація резидентних макрофагів та їх накопичення, тоді як міграційні моноцити сприяють накопиченню макрофагів жирової тканини на відносно пізній стадії ожиріння. За відсутності та на початковій стадії ожиріння існує значна кількість M2 макрофагів, але при прогресуванні ожиріння та/або наявності його пізньої стадії цей фенотип макрофагів різко знижується. Рушійною силою поширення макрофагів жирової тканини при ожирінні є шлях IL-4/STAT6 [76]. Активація природних Т-клітин-кілерів у жировій тканині посилює поляризацію альтернативно активованих макрофагів, що опосередковано сигнальною віссю IL-4/STAT6 [77].

Альтернативна активація макрофагів регулює системне запалення та відіграє важливу роль у розвитку метаболічних порушень, але молекулярні механізми регуляції переключення фенотипів макрофагів до кінця не вивчені [78].

1.3. NAD⁺-залежна деацетилаза SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/ макрофагів

Одним із важливих шляхів реалізації епігенетичних механізмів є посттрансляційна модифікація гістонових і негістонових білків їх деацетилюванням за допомогою родини сиртуїнів SIRT1-7 [79].

SIRT1 відноситься до нікотинамідаденіндинуклеотид-залежних (NAD⁺-залежних) гістонових деацетилаз III класу, у яких NAD⁺ виконує плейотропні функції, модулюючи сиртуїни [80,81].

SIRT1 є найбільш вивченим та найбільшим серед сиртуїнів, складається із 747 амінокислот та має збережений 275 амінокислотний каталітичний серцевинний домен для деацетилювання та додаткові N- та C-кінцеві послідовності змінної довжини [15], які визначають їх різну субклітинну локалізацію та фізіологічні функції [82,83,84] - SIRT1 (з еухроматином), SIRT 6 (з гетерохроматином), SIRT 7 - знаходяться у ядрі, SIRT2 – у цитоплазмі, SIRT3, SIRT 4, SIRT 5 – у мітохондріях [15,17,84,85].

SIRT1 споживає один NAD⁺ для перенесення одного ацетильного залишку, що призводить до зменшення співвідношення NAD⁺/NADH [80,86].

У людини SIRT1 був виявлений у печінці, підшлунковій залозі, м'язах та серці, у важливих метаболічних центрах мозку, але найбільша його локалізація визначена у жировій тканині [87,88].

Показано, що мішенями SIRT1 при деацетилюванні є залишки лізину в положеннях 9 і 26 гістону H1, Lys⁹ та Lys¹⁴ гістону H3 та Lys¹⁶ гістону H4 [89]. Також були описані кілька негістонових мішеней: TAF₁68 (TBP (білок, що зв'язує ТАТА-бокс)-асоційований фактор I 68, який є другою за величиною субодиницею комплексу, що містить TBP), TIF-IB/SL1 (фактор ініціювання транскрипції, transcription initiation factor, що регулює транскрипцію ДНК-полімерази I (Pol I)) [90].

Крім того, SIRT1 демонструє опосередковане регулювання шляхом деацетилювання факторів транскрипції, таких як NF-κB, FOXO1, FOXO4, HIF1α

та HIF2 α . Ці різноманітні впливи на транскрипційну регуляцію за допомогою SIRT1 діють на різні клітинні процеси [22,23].

Літературні джерела повідомляють про важливу роль SIRT1 в регуляції запальних станів та обмінних процесів, метаболічного гомеостазу, тривалості життя, аутофагії та інших станів [91,92].

За своїми функціями SIRT1 може безпосередньо адаптувати ядерні транскрипційні мережі до стану клітинного метаболізму [93].

Діючи на негістонову мішень p53, SIRT1 призводить до порушення апоптозу [94]. Опосередковано, впливом на сигнальний шлях NF- κ B SIRT1 захищає β -клітини підшлункової залози від токсичних впливів, окислювальних стресів, дії запальних цитокінів, контролює секрецію інсуліну в підшлунковій залозі [95,96].

SIRT1 опосередковує кардіопротекторні впливи, включаючи регуляцію артеріального тиску, зменшення проявів атеросклерозу, стимуляцію виживання та росту серцевих клітин і тим самим збільшуючи максимальну тривалість життя. Такі процеси відбуваються із залученням багатьох основних шляхів [97].

Визначено, що активаційні сполуки SIRT1 є захисними та покращують загоєння ран завдяки міграції клітин та утворенню грануляційної тканини на місці пошкодження [98,99].

SIRT1 є основним регулятором, який необхідний для підтримки здатності до самовідновлення макрофагів, збільшуючи їх проліферативну активність на початку диференціювання та у диференційованих макрофагів [26].

Li T. зі співавторами (2020) дослідили, що SIRT1, метилюючи ДНК, може брати участь у контролі поляризації макрофагів, спрямовуючи їх фенотип до протизапального [100].

Зокрема, у перитонеальних макрофагах мишей активність SIRT1 пригнічує активацію запальних шляхів, що демонструє роль SIRT1 як протизапального регулюючого компонента макрофагів [25].

За даними Jia Y. та співавторів (2017), перитонеальні макрофаги мишей після стимулювання LPS демонстрували зниження рівня експресії SIRT1. За умов

попередньої обробки клітин активатором SIRT1, рівень мРНК прозапальних цитокінів знижувався. SIRT1 було визнано критичним імунним регулятором, який пригнічує деякі функції макрофагів шляхом взаємодії з IRF8 [101].

Показано, що інактивація SIRT1 призводить до посиленої активації сигнального шляху p65/NF- κ B, рапаміцинового комплексу 1 (mTORC1) та зменшеної активації 5'-AMP-активованої кінази (AMPK). SIRT1 може зменшити запалення в жировій тканині, модулюючи експресію та секрецію адипокінів, включаючи адипонектин, MCP-1, TNF α . Крім того, SIRT1 в адипоцитах індукує поляризацію макрофагів за фенотипом M2 за рахунок збільшення експресії IL-4 через деацетилювання ядерного фактора активованих T-клітин 1 (nuclear factor of activated T-cells, NFATc1) [95].

При дослідженні червоного кісткового мозку у мишей з ожирінням встановлено, що макрофаги з дефіцитом SIRT1, стимульовані γ IFN/LPS, демонструють значне збільшення експресії iNOS, а стимульовані IL-4 - значне зниження експресії аргінази 1 (ARG1) та макрофагального лектину 1 галактозного типу (galactose-type c-type lectin 1, MGL1). Подібні дані отримані і при дослідженні жирової тканини. Дослідниками зроблено висновок, що делеція SIRT1 регулює поляризацію макрофагів шляхом сприяння формуванню фенотипу M1 та пригнічення альтернативної активації, посилюючи запалення жирової тканини при ожирінні [27].

Визначено, що фенотипові зміни в адипоцитах у мишей з делецією SIRT1 асоціюються із збільшеною кількістю макрофагів жирової тканини та їх поляризацією за прозапальним фенотипом M1 [102]. У зрілих адипоцитах з делецією SIRT1 виявляли гіперацетилювання p53. SIRT1 в адипоцитах модулював експресію і секрецію адипокінів, які призводили до зміни набору і поляризації макрофагів в жировій тканині. Враховуючи, що SIRT1 в жировій тканині зазнає протеолітичної деградації при тривалому надмірному споживанні їжі, знижена його активність в адипоцитах є важливим фактором низькоінтенсивного системного запалення та метаболічних розладів [102].

Індукція SIRT1 у зрілих макрофагах опосередкована протизапальними факторами, такими як Th2-цитокіни та глюкокортикоїди [103]. Сильним індуктором експресії SIRT1 є дієта зі зниженим вмістом калорій [15].

Park SY та співавтори (2017) досліджували напрям поляризації M1/M2 макрофагів у пацієнтів з РА опосередковано протизапальною дією SIRT1. Посилення поляризації макрофагів за фенотипом M2 та зменшення за фенотипом M1 відбувалося за впливом SIRT1 через активацію сигналу SIRT1/AMPK α та інгібування NF- κ B. SIRT1 реалізував протизапальний вплив, регулюючи процес поляризації M1/M2, тим самим зменшуючи запальну реакцію [104].

Hui X. та співавтори (2017) виявили регуляцію продукції IL-4 SIRT1 як можливого механізму, завдяки якому SIRT1 модулює поляризацію макрофагів [102].

Не виключено, що SIRT1 може виступати як важливий сигнальний вузол у процесі поляризації макрофагів [21].

1.4. Механізми реалізації регуляторної ролі NAD⁺-залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів

SIRT1 як важливий учасник запалення при ожирінні, виконує функцію мережевого регулятора та змінює чутливість запальних ланцюгів, впливаючи на кількість цитокінів та і їх співвідношення [105]. Також важливою функцією SIRT1 вважається контроль продукції прозапальних цитокінів імунними клітинами.

За даними досліджень, регуляція запалення у жировій та інших тканинах і середовищах організму SIRT1 відбувається опосередковано контролем посилення прозапальної транскрипції у відповідь на такі індуктори, як жирні кислоти, гіпоксія та стрес ендоплазматичного ретикулула. Сигнальні шляхи, пов'язані з SIRT1, тісно переплетені і можуть різною мірою сприяти або гальмувати один одного [21].

SIRT1 виконує пряму регуляторну роль у макрофагах та здійснює її опосередковано певними молекулярними механізмами сигналінга.

Найважливішими сигнальними шляхами поляризації наразі вважаються шляхи, опосередковані представниками родини перетворювачів сигналів та активаторів транскрипції STATs (signal transducers and activators of transcription) 1 та 6.

За своєю будовою білки STAT1 та STAT6 мають спільну доменну структуру, розпізнають мотиви ДНК в областях цільових генів, що регулюють експресію білків через N3 та N4 спейсери, що складається з нуклеотидів [106].

Гомо- або гетеродимерні STATs розпізнають послідовність ДНК, яка називається гамма-інтерферон-активованою послідовністю (gamma-interferon-activated sequence, GAS) [107]. У дослідженнях Shuai K. та співавторів (2003) показано, що після стимуляції клітин рецепторами цитокінів STATs фосфорилують тирозин, який необхідний для подальшої активації. Крім того STAT1 модифікується фосфорилуванням серина, що сприяє максимальній індукції γ IFN-чутливих генів через кальмодулінозалежну кіназу II [108].

Визначено, що активність STAT1 може регулюватись іншими членами сімейства STATs. Стимуляція клітин цитокінами може спричинити антагоністичні або синергічні ефекти залежно від клітинного контексту або дії цитокіну [108].

Канонічна сигналізація IRF/STAT є центральним шляхом модуляції поляризації макрофагів. Активація сигнальних шляхів IRF/STAT за допомогою IFN та сигналів TLR призводить до переключення функції макрофагів у бік фенотипу M1 через STAT1, тоді як активація сигнальних шляхів IRF/STAT через STAT6 за допомогою IL-4 та IL-13 змінює функцію макрофагів у бік фенотипу M2 [32].

Класичний шлях активації M1 макрофагів включає зв'язування γ IFN з власним рецептором для активації внутрішньоклітинного сигнального шляху JAK-STAT1 [109]. Рецептор γ IFN утворюється двома ланцюгами IFNGR-1 та IFNGR-2, взаємодіє з представниками сімейства JAK1 і JAK2, які, в свою чергу, активують STAT1 і IRF-1 та IRF-8 [31]. Активація γ IFN призводить до специфічної експресії генів цитокінових рецепторів IL-12RA та IL-6R, маркерів клітинної активації CD38 та CD69.

Поляризація макрофагів за фенотипом M1, опосередкована LPS відбувається за участі STAT1 через TLR4, які посилюються за допомогою передачі сигналу рецептором γ IFN-JAK-STAT1 та сприяє подальшій транскрипції NF- κ B [106].

TLRs розпізнають основні частини патогенних мікроорганізмів, включаючи LPS та ліпoteйхоєву кислоту. LPS після зв'язування з TLR4 індукує наступні сигнальні шляхи: залежний від MyD88, який веде каскад через IRF-3 та незалежний від MyD88 сигнальний шлях, який діє через TIR-домен-вмісний адаптер-індукуючий інтерферон β фактор (TRIF) [31]. Поєднання цих шляхів призводить до активації транскрипції NOS2, iNOs, прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF, β IFN, хемокінів та головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex, MHC). Експресія контролюється, окрім STAT1, факторами транскрипції NF- κ B, AP-1 та IRFs [31,110].

Сигнальний шлях NF- κ B вважається одним із основних прозапальних шляхів. Активованій NF- κ B після транслокації до ядра зв'язується з промоторними областями генів-мішеней [111,112] та сприяє регуляції транскрипції прозапальних цитокінів у макрофагах. SIRT1 в макрофагах функціонує як інгібітор даної транскрипції [113,114].

Yoshizaki T. та співавтори (2010) повідомили про активне пригнічення SIRT1 та його активаторами запальних шляхів I κ B/NF- κ B та c-JUN в культурі макрофагів, стимульованих LPS, що демонструє роль SIRT1 як протизапального регулюючого компонента макрофагів [25].

Виявлено, що активатори та безпосередня активація SIRT1 пригнічують LPS-стимульовані c-Jun та I κ B/NF- κ B запальні шляхи у макрофагах на промоторі MMP9 [25].

Визначено, що при взаємодії SIRT1 із NF- κ B відбувається пригнічення передачі його сигналів шляхом деацетилювання субодиниці RelA/p65 та через експресію STAT, що призводить до зменшення запальних реакцій, опосередкованих цим фактором транскрипції [92,115].

Клітини, що експресують білок SIRT1, демонструють знижену транскрипційну активність NF-κB, індуковану TNFα. Надмірна експресія SIRT1 пригнічує транскрипцію NF-κB, стимульовану експресією білка RelA/p65 або при спільній експресії з білками p50 [116]. Ацетилювання, опосередковане p300, відбувалось на RelA/p65 безпосередньо у залишку лізину 310 (1–317 (K310R)) та на сайті 1–317 (K314R). Цей спосіб репресії транскрипції був пов'язаний із затримкою зв'язування з білками RelA/p65, гіпоацетильованим гістоном H3 (K14) та зменшенням хроматинно-асоційованого зв'язування p300 та РНК-полімерази II.

Показано, що фармакологічне пригнічення сиртуїнів зменшує продукцію TNF-α, IL-6 та Rantes, що пов'язано зі зниженням активності NF-κB та IκBα, без впливу на статус фосфорилування p38 мітоген-активованої кінази (MAPK) [117].

Делеція SIRT1 у макрофагах сприяє експресії прозапальних цитокінів та активізує запальні сигнальні шляхи JNK та кінази IκB (iKK)/NF-κB. Yang Z. із співавторами (2012) визначив, що дефіцит SIRT1 впливає на поляризацію макрофагів шляхом контролю за стимуляцією утворення макрофагів M1 та пригніченням активації макрофагів M2, що призводить до збільшення запалення жирової тканини при ожирінні [27].

Результати досліджень свідчать про спільну коактивацію шляхів NF-κB та AP-1 при запальних процесах та за умов окисного стресу. Активація AP-1 відбувається під впливом факторів росту, цитокінів, гормонів, бактерій, вірусів та інших хімічних та фізичних стресорних факторів [112].

У відповідь на стимуляцію LPS у перитонеальних макрофагах миші сигнальні шляхи NF-κB та AP-1 активуються разом із регульованою позаклітинними сигналами кіназою (ERK), JNK та p38α, що призводить до продукції TNFα, IL-1β та IL-6. Регуляція відбувається шляхом прямої взаємодії з Jun і Fos, сприяючи зв'язуванню AP-1 з ДНК, або опосередковано, збільшуючи експресію членів сімейства AP-1 JunB, JunD та B-ATF [112].

Відмічено безпосередню взаємодію SIRT1 з основними субодиницями c-Jun та c-Fos [28,118]. Збільшення SIRT1 пригнічує транскрипційну активність AP-1 через деацетилювання c-Jun и c-Fos у макрофагах. Регуляція запального процесу

відбувається опосередковано впливом макрофагів на транскрипцію прозапального AP-1 активуючого гена циклооксигенази 2 (COX-2) через зменшення продукції простагландину E2 (PGE2) та на T-лімфоцити з наступною проліферацією клітин [28,118].

Родина інтерферон-регулюючих факторів (IRFs) складається з дев'яти членів IRF1-9, виконує основні регуляторні функції в імунній системі та молекулярних програмах. На молекулярному рівні SIRT1 взаємодіє з IRF8 та пригнічує його ацетилювання. Делеція гена SIRT1 пригнічує експресію IRF8, стимульовану LPS. Взаємодіючи з IRF8, SIRT1 стримує прозапальні процеси [101].

Інший фактор транскрипції - STAT6 є головним чинником поляризації за M2 фенотипом при Th2-опосередкованій імунній реакції, яка відбувається у присутності IL-4 та/або IL-13 [119].

В досліджах *in vitro* та *in vivo* була визначена роль IL-4- та IL-13-опосередкованої сигналізації в поляризації M2 макрофагів [120].

Зв'язування IL-4/IL-13 зі своїми рецепторами IL-4R α /IL-2R γ с ініціює цитоплазматичний сигнальний каскад із залученням Jak1/Jak3, Jak1/Тyk2, що призводить до димеризації, фосфорилування тирозину STAT6, надходження до ядра та вплив на транскрипційну активацію генів [121].

Іншими чинниками транскрипції є c-Myc та IRF4. Згодом індукується транскрипція протизапальних цитокінів, зокрема, IL-10 та відбувається сигналізація макрофагам про зниження продукції прозапальних цитокінів - TNF α та IL-1 та загальної активності макрофагів [31,122].

Визначено, що STAT6 здатен розпізнавати γ IFN-активовані сайти [122]. Посилена сигналізація STAT6 призводить до програмування макрофагів, опосередковано PPAR γ , а дефіцит STAT6 призводить до збільшення продукції цитокінів TNF α , IL-6 та MIP-2 (macrophage inflammatory protein-2), зменшує експресію та активацію PPAR γ [124].

Фактор транскрипції PPAR γ належить до сімейства ядерних рецепторів PPARs, які відомі як регулятори метаболізму ліпідів, ліпопротеїнів і глюкози.

Результати Nan L. та співавторів (2010) демонструють взаємне регулювання між PPAR γ та SIRT1 [125]. Зниження регуляції SIRT1 в клітинах супроводжується більш високим рівнем експресії PPAR γ -цільових генів та PPAR γ [126].

Крім того, основною дією PPAR γ та його синтетичних лігандів вважається пригнічення індукції LPS та γ IFN-залежних генів, що впливає на NF- κ B та AP-1 [127].

PPAR γ є регулятором процесу адипогенезу та гомеостазу глюкози. SIRT1 шляхом репресії PPAR γ сприяє розщепленню жирів на їх складові (ліполіз) у зрілих адипоцитах або деацетилює та активує PPAR γ у мишей, сприяючи побурінню білої жирової тканини [128,129].

Пов'язане із голодуванням підвищення рівня SIRT1, що супроводжується деацетилюванням PPAR γ , підсилює мобілізацію жирних кислот, в результаті чого відбувається зменшення адипогенезу [17]. Подібні дослідження проведені на преадипоцитах миші, в яких SIRT1 пригнічує активність PPAR γ для стимулювання адипогенезу та посилення ліполізу [128,130].

SIRT1 та PPAR γ зв'язуються з одними і тими ж послідовностями ДНК, SIRT1 є ко-репресором PPAR γ . Репресія PPAR γ відбувається шляхом взаємодії з його кофакторами NCoR (nuclear receptor co-repressor) та SMRT (silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors) [128]. В експерименті, проведеному на преадипоцитах миші, було показано, що SIRT1 пригнічує активність PPAR γ для стимулювання адипогенезу та посилення ліполізу [128,130].

PPAR γ необхідний для формування фенотипу M2 при дозріванні опосередковано віссю IL-4/IL-13/STAT6/PPAR γ . Порушення (генетична делеція) PPAR γ в мієлоїдних клітинах погіршує активацію M2 макрофагів, що сприяє розвитку ожиріння, інсулінорезистентності та непереносимості глюкози. Наявність у макрофагів жирової тканини фенотипу M2 послаблює запалення, спричинене ожирінням [131].

За різних патофізіологічних умов один і той же сигнальний шлях може брати участь у поляризації M1 або M2 макрофагів. Однак молекулярні механізми,

що регулюють переключення фенотипів макрофагів, залишаються до кінця не вивченими.

Активация макрофагів і їх функціонування регулюються змінами експресії генів [132]. У той же час епігенетичні механізми вважають основними контролерами активності макрофагів [133,134].

Як відомо, розвиток підвищеної маси тіла та ожиріння є наслідком енергетичного дисбалансу зі збільшенням споживання висококалорійної їжі та гіподинамією. Моноцити/макрофаги є одними із основних клітин, що першими реагують на зміни внутрішнього середовища організму та є центральними медіаторами індукованого ожирінням стерильного запалення у жировій тканині. SIRT1, яка функціонує як датчик поживних речовин та здійснює вплив на експресію цілої низки генів, знаходиться серед факторів впливу на енергетичний дисбаланс.

Численні літературні дані свідчать про важливу роль NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в процесі поляризації моноцитів/макрофагів, але досі залишається до кінця не розкритим питання впливу SIRT1 на напрям поляризації моноцитів/макрофагів в залежності від маси тіла. Саме тому є важливим та актуальним дослідження, яким чином зміна активності SIRT1 опосередковує зміну спрямування поляризації за про- або протизапальним фенотипом за умов нормального та підвищеного надходження нутрієнтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика осіб досліджуваних груп та дизайн дослідження

Дослідження проводилось на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету.

У дослідженні взяли участь 96 осіб обох статей із різною масою тіла віком від 18 до 25 років. За допомогою карти спостережень визначали дані особистого та сімейного анамнезу, інформацію про сімейний стан, розвиток у дитинстві, режим харчування, наявність шкідливих звичок, екологічне оточення, генетичний, епідеміологічний, алергологічний, терапевтичний та хірургічний анамнез. Додатково реєстрували інформацію стосовно об'єму фізичної активності, яку виконували респонденти протягом доби.

Відбір учасників проводили за відсутністю скарг на самопочуття, гострих та хронічних захворювань на момент дослідження, відсутності в анамнезі спадкових хвороб, оперативних втручань, що могли вплинути на стан здоров'я учасника.

Усім учасникам надана детальна інформація про дослідження, оформлені та підписані інформовані згоди на участь у дослідженні.

Дослідження проведені відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини; Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини; Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень; Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» № 286 від 27.12.2001 р. зі змінами; наказів МОЗ України; Етичного кодексу лікаря України, Етичного кодексу ученого України.

Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 190 від 26.01.2021 р.).

Розподіл осіб за групами та дизайн дослідження наведений на Рис. 2.1.1.

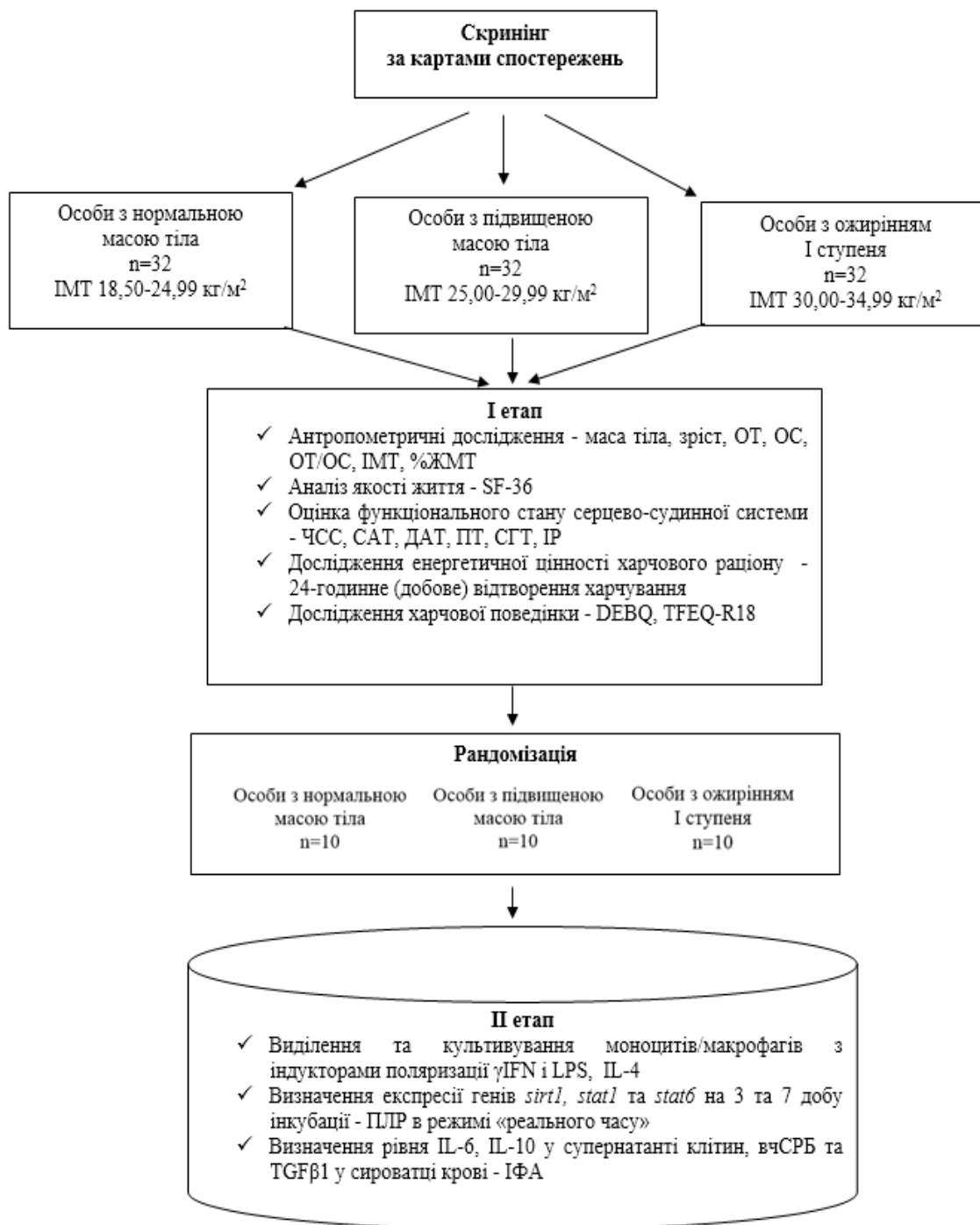


Рисунок 2.1.1. Дизайн дослідження

2.1.1 Антропометричні дослідження та визначення якості життя

Антропометричні показники визначали за загальноприйнятими методами [135].

Для визначення зросту використовували ростомір, у положенні досліджуваного стоячи на площадці ростоміра без взуття, спиною до планки, з випрямленими тулубом та кінцівками, п'яти разом, носки розведені. Голова розміщувалась таким чином, щоб зовнішній слуховий прохід вух та очі знаходились на одному рівні. Учасник торкався планки потилицею, міжлопатковим простором, сідницями та п'ятами.

Масу тіла визначали вранці натщесерце за допомогою повірених медичних ваг.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = W / H^2,$$

де W – маса тіла (кг),

H – зріст (м) [136,137].

На першому етапі дослідження за показниками ІМТ були сформовані групи по 32 особи: з нормальною масою тіла (ІМТ 18,50 – 24,99 кг/м²) - контрольна група, особи з підвищеною масою (ІМТ 25,00 – 29,99 кг/м²) та з ожирінням І ступеня (ІМТ 30,00 – 34,99 кг/м²). Всі групи були збалансовані за статтю [136,137,138].

Вимірювання окружностей проводились в стандартному положенні досліджуваного стоячи (або у вертикальному положенні тіла досліджуваного або у природній, характерній для нього позі), горизонтально (або у горизонтальній лінії) з використанням сантиметрової стрічки, яка щільно прилягала до вимірюваної ділянки тіла без надавлювань на шкіру. Окружність шиї (ОШ) визначали на рівні перстневидного хряща, окружність передпліччя (ОПп) та біцепса (ОБ) напруженої руки на рівні їх середньої третини, окружність живота (ОЖ) на рівні пупка, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС) на рівні пупка та клубового гребінця, окружність стегна (ОСт) на рівні сідничної складки. Розраховували співвідношення ОТ/ОС.

Для визначення складу тіла *in vivo* використовували метод каліперометрії з вимірюванням товщини шкірно-жирових складок на певних ділянках тіла. Каліперометрію проводили на правій стороні тіла за допомогою портативного

каліперометра, захопивши шкірно-жирову складку великим та вказівним пальцями із відстанню між ними від 4 до 8 см, м'яко піднімаючи складку на 1 см вгору. Каліпер розміщували перпендикулярно складці та протягом декількох секунд визначали її товщину [135].

Визначення відсотку жирової маси тіла (%ЖМТ) проводили за сумою трьох складок S_3 в мм у верхній, середній та нижній частині тіла.

У чоловіків вимірювання проводили на животі біля пупка, на грудях і на середині стегна позаду, у жінок - на задній поверхні плеча, тазова клубова - діагональна складка вимірювалась безпосередньо над клубовим гребенем і на середині стегна позаду.

Розрахунок проводили за наступними формулами:

для чоловіків від 18 до 61 років:

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

для жінок від 18 до 55 років:

$$\%ЖМТ = 495 / [1,099421 - 0,0009929 \times S_3 + 0,0000023 \times S_3^2 - 0,0001392 \times \text{вік (роки)}] - 450 [139,140].$$

Розрахунок %ЖМТ за допомогою обвідного методу проводили з використанням формул:

для чоловіків:

$$\%ЖМТ = (0,74 \times \text{ОЖ}) - (1,249 \times \text{ОШ}) + 0,528,$$

для жінок:

$$\%ЖМТ = (1,051 \times \text{ОБ}) - (1,522 \times \text{ОПп}) - (0,879 \times \text{ОШ}) + (0,326 \times \text{ОЖ}) + (0,597 \times \text{ОСт}) + 0,707 [141,142].$$

Визначення якості життя проводили за допомогою опитувальника SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey), який дозволяє оцінити фізичний (Physical Health, PH) та психічний компоненти здоров'я (Mental Health, MH) [143].

Досліджували шкали фізичного компоненту: фізичне функціонування; рольове фізичне функціонування; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я.

Фізичне функціонування (Physical Functioning, PF) відображає ступінь, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьбу, підйом по сходах, перенесення ваги і т.п.). Низькі показники за цією шкалою свідчать, що фізична активність респондента значно обмежується станом здоров'я.

Рольове фізичне функціонування (Role-Physical Functioning, RP) відображає вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом респондента.

Інтенсивність болю (Bodily pain, BP) і її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом за останній місяць. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значним чином обмежує активність респондента.

Загальний стан здоров'я (General Health, GH) - оцінка респондентом свого стану здоров'я в даний момент. Чим нижче бали за цією шкалою, тим нижче оцінка стану здоров'я.

Психічний компонент здоров'я оцінювався за наступними шкалами: життєздатність, життєва активність та енергійність; соціальне функціонування; рольове емоційне функціонування; психічне здоров'я.

Життєздатність, життєва активність та енергійність (Vitality, VT) – оцінка відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про відчуття респондентами втомленості, зниження життєвої активності.

Соціальне функціонування (Social Functioning, SF) визначається ступенем, в якій фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування в зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану.

Рольове емоційне функціонування, вплив емоціонального стану на повсякденну діяльність (Role-Emotional, RE) передбачає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості). Низькі

показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної діяльності, обумовлене погіршенням емоційного стану.

Психічне здоров'я (Mental Health, МН) характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про наявність у респондента депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя.

Оцінку результатів проводили у балах від 0 до 100, де відповідно нижчий бал свідчив про нижчу якість життя.

2.1.2. Оцінка функціонального стану серцево-судинної системи

Для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи визначали показники частоти серцевих скорочень, величину систолічного та діастолічного артеріального тиску, пульсовий тиск, середній гемодинамічний тиск.

Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали пальпаторно на променевій артерії. Підрахунок проводили протягом 1 хвилини.

Величину систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску визначали аускультативним методом за С.Н. Коротковим за допомогою механічного тонометру (MicRoLife) через 2 години після прийому їжі та 5-хвилинного відпочинку з розташуванням верхньої кінцівки на столі на рівні серця. Артеріальний тиск визначали у положенні досліджуваного сидячи, з розслабленими неперехрещеними ногами за відсутності тісного одягу. За годину до вимірювань виключалось вживання кави та куріння, фізичні навантаження [144].

Розраховували показник пульсового тиску (ПТ) [144].

Середній гемодинамічний тиск (СГТ) визначали за формулою:

$$\text{СГТ} = 0,5 \times \text{ПТ} + \text{ДАТ}, \text{ де}$$

ПТ – пульсовий тиск,

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск [145].

Оцінку енергетичного потенціалу проводили за індексом Робінсона (ІР):

$$\text{ІР} = (\text{ЧСС} \times \text{САТ}) / 100, \text{ де}$$

ЧСС – частота серцевих скорочень (хв^{-1}),

САТ – систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.) [146,147].

Результат оцінювали в умовних одиницях: 69 ум. од. і менше – функціональні резерви серцево-судинної системи у відмінній формі; 70-84 ум. од. – функціональні резерви серцево-судинної системи в нормі; 85-94 ум. од. – недостатність функціональних можливостей серцево-судинної системи; 95-110 ум. од. – є ознаки порушення регуляції діяльності серцево-судинної системи; 111 і більше – порушення регуляції діяльності серцево-судинної системи [146,147].

Дослідження проведені в стані спокою та після проби Мартіне-Кушелевського [148] в перші 10 секунд відновлення.

2.1.3. Дослідження енергетичної цінності харчового раціону

Визначення енергетичної цінності харчового раціону проводили з використанням методу 24-годинного (добового) відтворення харчування за робочий та вихідний дні шляхом опитування (інтерв'ю) [149].

Інформацію щодо спожитої їжі респонденти реєстрували у харчових щоденниках. Для оптимального відтворення інформації опитування проводили за попередній день та найближчий вихідний. Відзначали назву, склад страви, спосіб приготування, кулінарну обробку. Для оцінки кількості спожитих продуктів було використано альбом з фотографіями основних страв, страв Fast food та напоїв, де кожен продукт наданий у різних варіантах за величиною та масою [150]. Під час проведення опитування учасники обирали відповідний варіант продуктів та страв.

Вміст харчових речовин та енергетичну цінність їжі визначали з використанням таблиць [151,152].

Величину основного обміну енергії (ОО) розраховували за формулою Міффіна-Сан Джеора [153,154]:

для чоловіків:

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

для жінок:

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

Визначення рекомендованого добового споживання енергії для підтримки існуючої маси тіла проводили за формулою [155]:

Добове споживання енергії = $OO \times KFA$,

де КФА - коефіцієнт фізичної активності.

На основі інформації карт спостережень стосовно об'єму фізичної активності за добу було використано КФА 1,4, якій відповідає мінімальним витратам енергії [156].

2.1.4. Дослідження харчової поведінки

Для оцінки харчової поведінки (ХП) були використані Голандський опитувальник DEBQ (Dutch Eating behavior Questionnaire) [157] та трьох-факторний опитувальник Стункарда TFEQ-R18 (Three-factor Eating questionnaire) [158].

Опитувальник DEBQ містить 33 питання, результат відповіді відображається у балах від 1 до 5. Учасник повинен вибрати запропонований варіант відповіді: «ніколи» - 1 бал, «рідко» - 2 бали, «іноді» - 3 бали, «часто» - 4 бали, «дуже часто» - 5 балів. Відповідь на тридцять перше питання аналізується із протилежними значеннями. Даний опитувальник визначає обмежувальний, емоціогенний та екстернальний типи порушень харчової поведінки.

Питання від 1 до 10 включають ознаки порушення харчової поведінки обмежувального типу. Даний тип харчової поведінки властивий особам, які свідомо обмежують споживання їжі, використовуючи спеціальні дієти, що згодом призводить до зриву обмежень та проявів надмірних переїдань. Виникає «харчова депресія» з наступними переїданнями та інтенсивним збільшенням маси тіла.

Питання від 11 до 23 характеризують емоціогенний тип харчової поведінки. При даному типі ХП образи, відчуття страху, тривога, самотність та інший емоційний дискомфорт слугує для особи своєрідними ліками, що приносить не тільки задоволення від споживання їжі, але і заспокоєння, релаксацію, підвищення настрою.

Питання 24-33 відносяться до екстернальної харчової поведінки. Це підвищена реакція людини на такі зовнішні стимули, як вигляд, запах їжі, реклама харчових продуктів та інше. Особам з таким типом порушень властива їжа «за компанію», перекуси на вулиці, надмірне споживання їжі в гостях у друзів, родини тощо.

Для осіб з нормальною масою тіла показники обмежувального, емоціогенного та екстернального типу ХП в середньому становлять 2,4; 1,8 і 2,7 бали відповідно. Порушення харчової поведінки діагностували за перевищенням середнього значення [159].

Опитувальник TFEQ-R18, був розроблений у 1985 році для визначення когнітивно-обмежувального, неконтрольованого та емоційного типу харчової поведінки. Опитувальник містить 18 питань, кожне з яких має 4 варіанти відповідей та оцінюється за 4-бальною шкалою: «однозначно так», «скоріше так, ніж ні», «скоріше ні, ніж так», «однозначно ні» [158,160].

Питання 2, 11, 12, 15, 16 та 18 характеризують когнітивно-обмежувальний тип ХП. При даному типі відбувається свідоме обмеження споживання з метою контролю маси тіла або сприяння її зниженню.

Питання 1, 4, 5, 7, 8, 9, 13, 14, 17 відносять до неконтрольованого типу ХП, коли особа втрачає контроль щодо споживання їжі у супроводі із суб'єктивним відчуттям голоду.

Питання 3, 6, 10 характеризують емоційний тип ХП із нездатністю особи протистояти напливу емоційних сигналів.

Оцінку результатів проводили за аналогією аналізу опитувальника DEBQ.

2.2. Лабораторні методи

2.2.1 Виділення та культивування моноцитів/макрофагів

Для проведення другого етапу досліджень із когорти учасників рандомно були відібрані по 10 осіб з кожної групи, відповідно по 5 осіб чоловічої та жіночої статі.

Венозну кров отримували з ліктьової вени вранці натщесерце. Зібрану кров розводили у співвідношенні 1:1 з використанням 0,9% розчину натрію хлориду NaCl (Дарниця, Україна).

Суспензію мононуклеарів периферичної крові виділяли за стандартною методикою шляхом центрифугування на градієнті густини фікол-верографін ($\rho=1,077$ г/мл³, Гранум, Україна) при 1500 об/хв протягом 20 хвилин із наступним дворазовим відмиванням у стерильному 0,9% NaCl.

Моноцити виділяли шляхом адгезії на пластикових планшетах (TPP, Швейцарія) у середовищі RPMI-1640 з L-глутаміном та натрієм бікарбонатом (Sigma-Aldrich, США) протягом 2 годин при +37 °C у атмосфері із 5% CO₂.

Прикріплені клітини ресуспендували, після підрахунку використовували суспензію з концентрацією не менше $3-5 \times 10^6$ кл/мл, яку в об'ємі 0,5 мл переносили у лунки 24-лункових стерильних планшетів [161].

Для індукції поляризації макрофагів за фенотипом M1 використовували ліпополісахарид (LPS) E. coli (LPS 0111:B4, Sigma-Aldrich, США) в дозі 100 нг/мл та γ -інтерферон (γ IFN) (Інгарон, Фармаклон, Росія) в дозі 100 нг/мл [162,163].

Для індукції поляризації макрофагів за фенотипом M2 в середовище інкубації додавали рекомбінантний IL-4 людини (Sino Biological, Life Technologies, США) в дозі 20 нг/мл [163]. В якості контролю використовували нестимульовані моноцити/макрофаги.

Для дослідження відбирали клітини та супернатант на 3 та 7 добу інкубації при 37°C у атмосфері із 5% CO₂. Робота з клітинними суспензіями проводилась за стерильних умов.

Клітини проміжного диференціювання макрофагів (3 доби інкубації) та повністю диференційовані макрофаги (7 діб інкубації) [163] збирали з використанням шкребка у окремі епендорфи для дослідження експресії генів.

Морфологічний контроль клітинної культури виділених моноцитів/макрофагів проводили фарбуванням мазків за Романовським-Гімзою [164].

Життєздатність клітин оцінювали фарбуванням 0,4% розчином трипанової сині з наступною мікроскопією мазку [165].

2.2.2 Визначення експресії генів *sirt1*, *stat1* та *stat6*

Рівень експресії генів *sirt1*, *stat1* та *stat6* визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі «реального часу» (Real-time PCR).

Загальну РНК виділяли з біологічного зразку за допомогою набору реагентів для виділення та очистки РНК з магнітним сорбентом (UkrGenTech, Україна) відповідно до інструкції виробника.

Принцип методу: заснований на ізоляції тотальної РНК з клітинних культур макрофагів з використанням магнітного сорбенту. Протеїнкіназа К забезпечує інгібування ендонуклеазної активності, що зберігає активність у денатуруючих умовах. Магнітний сорбент зв'язує РНК.

Лізис клітин проводили з використанням лізис-буфера, що денатурує клітинні та молекулярні структури в біологічному зразку, буфер для преципітації сприяє зв'язуванню РНК із мембраною. Очищення афінної мембрани від білків, вуглеводів, ліпідів проводили з використанням буфера для промивання. Приготовлену очищену РНК використовували для утворення комплементарної ДНК (кДНК).

Для проведення зворотної транскрипції ДНК використовували відповідний набір реагентів (UkrGenTech, Україна).

Принцип методу: проведення реакції зворотної транскрипції синтеза первинної ланки ДНК на РНК-матриці з використанням рандомного гексамерного праймеру та зворотної транскриптази (РНК-залежна ДНК-полімераза, ревертаза). За допомогою ревертази до матриці РНК спочатку комплементарно приєднуються дезоксирибонуклеозидтрифосфати і синтезується ланцюг кДНК.

Використовували: 5-ти кратну суміш для ПЛР, що містила 5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфати, 2,5 мМ хлориду магнію ($MgCl_2$) у відповідному буферному розчині, рандомний гексамерний праймер в кінцевій концентрації 20 пкмоль/мкл, зворотну транскриптазу ML-RT в кінцевій концентрації 100 U, 1 мкг

тотальної РНК та деіонізуючу воду, вільну від РНКаз. Зворотню транскрипцію проводили з використанням термостату, що програмується «Терцик» (ДНК-Технологія, Росія) при 50°C протягом 45 хвилин.

Визначення експресії генів *sirt1*, *stat1* та *stat6* проводили за допомогою детектувального ампліфікатора «ДТ-лайт» (ДНК-Технологія, Росія) в реакційній суміші:

- 10 × Буфер В (буфер Б) для ампліфікації з барвником SYBR Green I,
- 25 мМ MgCl₂,
- 2,5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфати,
- 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 та наступні 45 циклів: 55-60 °С - 40 сек; 95 °С - 15 сек.

Послідовності праймерів наведені в Табл. 2.2.1, в якості референтного гену використовували ген β-актину (*Actin beta*, *ACTB*) [166,167,168].

Для аналізу даних застосовували відносний Ct метод з розрахунком за формулою $2^{-\Delta Ct}$.

Таблиця 2.2.1

Праймери для визначення експресії генів

Ген	Послідовність праймерів
<i>stat1</i>	F: 5' - CCAAAGGAAGCACCCAGAGCC - 3' R: 5' - AGAGCCCACTATCCGAGACACC - 3'
<i>stat6</i>	F: 5' - CTTTCCGGAGCCACTACAAG - 3' R: 5' - AGGAAGTGGTTGGTCCCTTT - 3'
<i>sirt1</i>	F: 5' - TCAGTGTCATGGTTCCTTTGC - 3' R: 5' - AATCTGCTCCTTTGCCACTCT - 3'
<i>ACTB</i>	F: 5' - GACAGGATGCAGAAGGAGATTACT - 3' R: 5' - TGATCCACATCTGCTGGAAGGT - 3'

2.2.3 Визначення рівня цитокінів та біомаркерів запалення у супернатанті клітин та сироватці крові

Рівень концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 визначали з використанням тест-систем ІЛ-6-ІФА-Бест та ІЛ-10-ІФА-Бест для імуноферментного аналізу (Вектор-Бест, Росія).

Визначення ІЛ-6 та ІЛ-10 у супернатанті клітин для підтвердження формування відповідного профілю поляризації проводили на 7 добу інкубації за допомогою антитіл до ІЛ-6 та ІЛ-10 людини. Досліджувані та контрольні зразки інкубувались в лунках з іммобілізованими антитілами, що інкубувались з кон'югатом № 1 (антитіла до ІЛ-6/ІЛ-10 людини з біотином). На наступному етапі поетапно додавали кон'югат №2 (стрептавідин з пероксидазою хрону) та субстрат пероксидазу хрону і хромоген тетраметилбензидину.

Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації ІЛ-6/ІЛ-10 у досліджуваних зразках.

Визначення концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм за допомогою аналізатора LabLine-026.

Концентрацію високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) та TGF β 1 досліджували імуноферментним аналізом з використанням тест-систем вчСРБ-ІФА-Бест (Вектор-Бест, Росія) та TGF β 1 (eBioscience, Австрія).

Визначення вчСРБ та TGF β 1 в сироватці крові проводили з використанням антитіл до вчСРБ та TGF β 1 відповідно. Для цього досліджувані та контрольні зразки інкубувалися з кон'югованими з біотином антитілами до вчСРБ та TGF β 1 людини. Потім поетапно додавали стрептавідин з пероксидазою хрону, субстрат пероксидазу хрону та хромоген тетраметилбензидину.

Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації вчСРБ та TGF β 1 у досліджуваних зразках.

Концентрацію вчСРБ та TGF β 1 проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм за допомогою аналізатора LabLine-026.

2.2.4 Статистичні методи дослідження

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою програмного пакету STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Графічну побудову зображень здійснювали за допомогою програмного пакету GraphPad Prism 8.00 (GraphPad Software Inc., США).

Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та його похибки (m), медіани (Me), верхніх та нижніх квантилів ($Q1-Q3$). Для перевірки нормальності розподілу даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Статистичну обробку здійснювали з використанням t -критерія Ст'юдента, непараметричного парного критерію Вілкоксона (W) та непарного U -критерію Манна-Уїтні (U). Для визначення зв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз Спірмена.

Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ВІДПОВІДНІСТЬ КАЛОРІЙНОСТІ ДОБОВОГО РАЦІОНУ ПОТРЕБАМ В ЕНЕРГІЇ У ОСІБ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

3.1 Характеристика антропометричних показників та їх вплив на якість життя осіб досліджуваних груп із різною масою тіла

На першому етапі нами було проведено антропометричні вимірювання досліджуваних осіб.

Визначення антропометричних показників показали достовірно вищі значення маси тіла у осіб чоловічої статі з підвищеною масою на 29,7%, із ожирінням I ступеня на 53,98% у порівнянні із особами контрольної групи. Показник ІМТ у чоловіків з підвищеною масою тіла був на 24,85%, із ожирінням I ступеня на 47,61% більшим, ніж відповідно у осіб контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1.1

Антропометричні показники осіб чоловічої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Вік, роки	19,50 ± 0,56	19,88 ± 0,42	20,94 ± 0,60
Зріст, см	177,63 ± 1,01	180,78 ± 1,53	181,53 ± 0,85*
Маса тіла, кг	69,41 ± 1,29	90,03 ± 2,19*	106,88 ± 1,65***
ІМТ, кг/м ²	22,01 ± 0,32	27,48 ± 0,24*	32,49 ± 0,38***

Продовження таблиці 3.1.1

ОТ, см	75,47 ± 0,97	87,66 ± 1,35*	100,16 ± 1,24***
ОС, см	95,03 ± 3,76	109,00 ± 5,22*	115,00 ± 5,38***
Співвідно- шення ОТ/ОС	0,79 ± 0,01	0,81 ± 0,01	0,87 ± 0,02***

Примітки: тут і далі в таблицях 3.1.2 -3.1.6:

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

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

ОТ у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла на 16,15%, із ожирінням І ступеня на 32,72% була більшою, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Вірогідні відмінності відмічені також для показника ОС, який у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла був більший на 14,7%, у осіб з ожирінням І ступеня на 21,01% більше показника відповідної контрольної групи. Вірогідне збільшення показника ОТ/ОС на 10,13% у порівнянні з особами контрольної групи спостерігалось у чоловіків з ожирінням І ступеня (Табл. 3.1.1).

Визначення антропометричних показників показали достовірно вищі значення маси тіла у осіб жіночої статі з підвищеною масою на 26,9%, із ожирінням на 47,64% у порівнянні із особами контрольної групи. Показник ІМТ у жінок з підвищеною масою тіла на 26,59%, із ожирінням на 48,73% більшим, ніж відповідно у осіб контрольної групи ($p < 0,05$) (Табл. 3.1.2).

У жінок різниця показника ОТ становила 16,30% у групі з підвищеною масою та 27,86% у осіб із ожирінням І ступеня у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Вірогідні відмінності відмічені також для показника ОС, який у осіб жіночої статі із підвищеною масою тіла на 13,62%, із ожирінням на 22,84% більше показників відповідної контрольної групи (Табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Антропометричні показники осіб жіночої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Вік, роки	19,31 ± 0,45	19,13 ± 0,39	20,25 ± 0,46
Зріст, см	165,94 ± 1,56	166,25 ± 1,25	165,19 ± 1,70
Маса тіла, кг	60,73 ± 1,28	77,06 ± 1,18*	89,66 ± 1,76***
ІМТ, кг/м ²	22,04 ± 0,31	27,90 ± 0,28*	32,78 ± 0,27***
ОТ, см	70,56 ± 0,87	82,06 ± 0,90*	90,22 ± 1,42***
ОС, см	95,88 ± 1,71	108,94 ± 1,15*	117,78 ± 1,26***
Співвідношення ОТ/ОС	0,74 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,77 ± 0,02

Оцінювання складу тіла використовується в клініці та наукових дослідженнях, застосування різних методів оцінки складу тіла є важливим для вдосконалення медичної технології, що спрямована на ранню діагностику та корекцію несприятливих змін складу тіла [169].

На наступному етапі нами проведено визначення відсотку жирової маси тіла за сумою трьох складок S3.

Як показали дослідження, сумарна товщина трьох складок у чоловіків з підвищеною масою тіла була на 84,66%, із ожирінням I ступеня на 131,02% більша, ніж у групі контролю ($p < 0,05$) (Табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Відсоток жирової маси тіла за даними каліперометрії
у осіб чоловічої статі ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
S3, мм	55,0 ± 1,85	101,56 ± 3,16*	127,06 ± 1,66***
ЖМТ, %	15,51 ± 0,61	27,43 ± 0,76*	33,0 ± 0,34***

У жінок із підвищеною масою тіла товщина складок була на 78,31%, з ожирінням I ступеня на 114,05% більшою, порівнюючи з особами контрольної групи ($p < 0,05$) (Табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Відсоток жирової маси тіла за даними каліперометрії
у осіб жіночої статі ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
S3, мм	60,50 ± 1,73	107,88 ± 1,95*	129,50 ± 3,58***
ЖМТ, %	23,48 ± 0,49	36,71 ± 0,41*	40,99 ± 0,76***

У осіб контрольної групи обох статей з ІМТ 18,5 - 24,99 кг/м² відсоток жирової маси тіла знаходився в межах норми.

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла відсоток жирової маси був на 76,85%, із ожирінням I ступеня - на 112,77% достовірно більше, ніж у групі контролю (Табл. 3.1.3).

У жінок із підвищеною масою тіла даний показник був на 56,35%, з ожирінням I ступеня на 74,57% більшим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$) (Табл. 3.1.4.).

На наступному етапі було проведено дослідження якості життя з використанням опитувальника SF-36, що базується на суб'єктивному сприйнятті, надає інтегральну оцінку фізичного та психологічного компонентів здоров'я та може використовуватись у осіб з патологічними станами [170,171].

Результати проведеного анкетування показали зміни певних показників якості життя у осіб з підвищеною масою тіла та зниження рівня всіх показників у осіб з ожирінням I ступеня обох статей.

У порівнянні з контрольною групою чоловіків з підвищеною масою тіла мала достовірно знижені показники фізичного функціонування ($93,13 \pm 2,32$ проти $99,38 \pm 0,43$ балів) та життєздатності ($64,06 \pm 2,47$ проти $79,63 \pm 2,24$ балів) ($p < 0,05$) (Табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Показники якості життя у осіб чоловічої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Фізичне функціонування, RF	$99,38 \pm 0,43$	$93,13 \pm 2,32^*$	$84,06 \pm 3,33^{***}$
Рольове фізичне функціонування, RP	$93,75 \pm 6,25$	$81,25 \pm 7,03$	$56,25 \pm 10,58^*$

Продовження таблиці 3.1.5

Біль, BP	90,69 ± 3,76	89,50 ± 3,78	76,94 ± 4,32***
Загальне здоров'я, GH	81,75 ± 3,95	74,06 ± 3,30	63,94 ± 3,39***
Життєздатність, VT	79,63 ± 2,24	64,06 ± 2,47*	54,69 ± 4,20*
Соціальне функціонування, SF	93,75 ± 2,55	85,94 ± 4,55	67,19 ± 3,20***
Рольове емоційне функціонування, RE	89,63 ± 5,01	87,50 ± 6,01	52,0 ± 8,62***
Психічне здоров'я, MH	76,00 ± 2,31	73,50 ± 2,42	66,50 ± 2,55*
Фізичний компонент здоров'я, PH	56,58 ± 1,23	53,89 ± 0,93	49,95 ± 1,7*
Психічний компонент здоров'я, MH	51,55 ± 1,27	49,59 ± 1,4	42,19 ± 1,02***

У жінок з підвищеною масою тіла відмічено достовірне зниження показників фізичного функціонування (90,00 ± 1,88 проти 95,94 ± 1,46 балів), рольового фізичного функціонування, що обумовлене фізичним навантаженням (71,78 ± 7,86 проти 92,19 ± 4,40 балів), життєздатності (60,31 ± 4,27 проти 72,81 ± 2,92 балів), рольового функціонування, пов'язаного з емоційним станом (60,44 ± 9,74 проти 95,88 ± 2,82 балів) та психічного здоров'я (62,44 ± 3,75 проти 78,50 ± 1,75 балів), що підтверджене загальним психічним компонентом (43,35 ± 2,33 проти 51,83 ± 0,98 балів) (Табл. 3.1.6).

Значне зниження практично всіх показників якості життя спостерігались при порівнянні групи осіб з нормальною масою тіла та ожирінням у обох статей. Показник фізичного функціонування у чоловіків був зниженим на 15,42% (84,06 ±

3,33 проти $99,38 \pm 0,43$ балів) (Табл. 3.1.5), у жінок на 12,05% ($84,38 \pm 3,19$ проти $95,94 \pm 1,46$ балів) (Табл. 3.1.6).

Таблиця 3.1.6

Показники якості життя у осіб жіночої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Фізичне функціонування, RF	$95,94 \pm 1,46$	$90,00 \pm 1,88^*$	$84,38 \pm 3,19^*$
Рольове фізичне функціонування, RP	$92,19 \pm 4,40$	$71,78 \pm 7,86^*$	$67,19 \pm 8,76^*$
Біль, BP	$89,06 \pm 3,20$	$79,38 \pm 4,31$	$75,00 \pm 4,18^*$
Загальне здоров'я, GH	$79,94 \pm 3,46$	$69,69 \pm 4,31$	$67,44 \pm 4,20^*$
Життєздатність, VT	$72,81 \pm 2,92$	$60,31 \pm 4,27^*$	$56,25 \pm 3,64^*$
Соціальне функціонування, SF	$93,00 \pm 2,77$	$82,88 \pm 5,07$	$79,22 \pm 4,80^*$
Рольове емоційне функціонування, RE	$95,88 \pm 2,82$	$60,44 \pm 9,74^*$	$49,94 \pm 10,98^*$
Психічне здоров'я, MH	$78,50 \pm 1,75$	$62,44 \pm 3,75^*$	$60,00 \pm 4,29^*$
Фізичний компонент здоров'я, PH	$54,82 \pm 1,03$	$52,72 \pm 1,48$	$52,68 \pm 1,49$
Психічний компонент здоров'я, MH	$51,83 \pm 0,98$	$43,35 \pm 2,33^*$	$41,69 \pm 2,65^*$

Слід відмітити значне зниження показника рольового фізичного функціонування у чоловіків на 40,0% ($56,25 \pm 10,58$ проти $93,75 \pm 6,25$ балів), у осіб жіночої статі на 27,12% ($67,19 \pm 8,76$ проти $92,19 \pm 4,40$ балів) відносно осіб групи контролю ($p < 0,05$).

Достовірно знижені показники шкали болю становлять у осіб з ожирінням I ступеня – чоловіків на 15,15% ($76,94 \pm 4,32$ проти $90,69 \pm 3,76$ балів) та жінок на 15,79% ($75,00 \pm 4,18$ проти $89,06 \pm 3,20$ балів). Показник загального здоров'я знижений у чоловіків на 21,79% ($63,94 \pm 3,39$ проти $81,75 \pm 3,95$ балів), у жінок – на 15,64% ($67,44 \pm 4,20$ проти $79,94 \pm 3,46$ балів) проти осіб контрольної групи ($p < 0,05$).

Суб'єктивні шкали фізичного, рольового фізичного функціонування, болю та загального здоров'я характеризують загальний фізичний компонент здоров'я, який виявився достатньо низьким у осіб групи контролю - $56,58 \pm 1,23$ балів у чоловіків та $54,82 \pm 1,03$ у жінок. У чоловіків з ожирінням цей показник був достовірно нижчим на 11,72% ($49,95 \pm 1,7$ проти $56,58 \pm 1,23$ балів). У осіб жіночої статі з ожирінням вірогідних змін показника не відмічені.

Психічний компонент здоров'я впливає на мотивацію до здорового способу життя, особисту відповідальність за саморозвиток і є умовою для покращення фізичного здоров'я [172]. Значне зниження показника життєздатності або життєвої активності визначає, що досліджувані особи не відчують себе повними сил та енергії, мають втомленість, зниження життєвої активності - $54,69 \pm 4,20$ проти $79,63 \pm 2,24$ балів у чоловіків та $56,25 \pm 3,64$ проти $72,81 \pm 2,92$ балів контрольної групи у жінок ($p < 0,05$).

Показник соціального функціонування у осіб контрольної групи обох статей становив $93,75 \pm 2,55$ балів у чоловіків та $93,00 \pm 2,77$ у жінок, в групі осіб з ожирінням відмічено достовірне зниження показника соціального функціонування у чоловіків на 28,33% та у жінок на 14,82% у порівнянні з особами групи контролю.

Показник рольового емоційного функціонування в групі осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня становив $52,0 \pm 8,62$ бали, що на 41,98% менше, ніж в групі

контролю ($p < 0,05$), у жінок з ожирінням – $49,94 \pm 10,98$ балів, що на 47,91% відповідно нижче показника групи контролю.

У осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня показник психічного здоров'я був знижений на 12,5% ($66,50 \pm 2,55$ проти $76,00 \pm 2,31$ балів), у жінок – на 23,57% ($60,00 \pm 4,29$ проти $78,50 \pm 1,75$ балів) відповідно в порівнянні з показниками груп контролю ($p < 0,05$).

Показник психічного компонента здоров'я у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня вірогідно знижувався на 18,16%, у жінок з ожирінням на 19,56% в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$) (Табл. 3.1.6).

Проведення кореляційного аналізу дозволило виявити взаємозв'язок між антропометричними показниками та показниками якості життя.

У чоловіків контрольної групи відмічено формування позитивних зв'язків середньої сили між МН та ІМТ ($r = 0,521$, $p < 0,05$) та ОТ ($r = 0,555$, $p < 0,05$), між показником психічного компоненту здоров'я та ОТ ($r = 0,501$, $p < 0,05$) (Рис. 3.1.1), що свідчить про вплив антропометричних показників на емоційний настрій, можливі прояви депресії, тривоги.

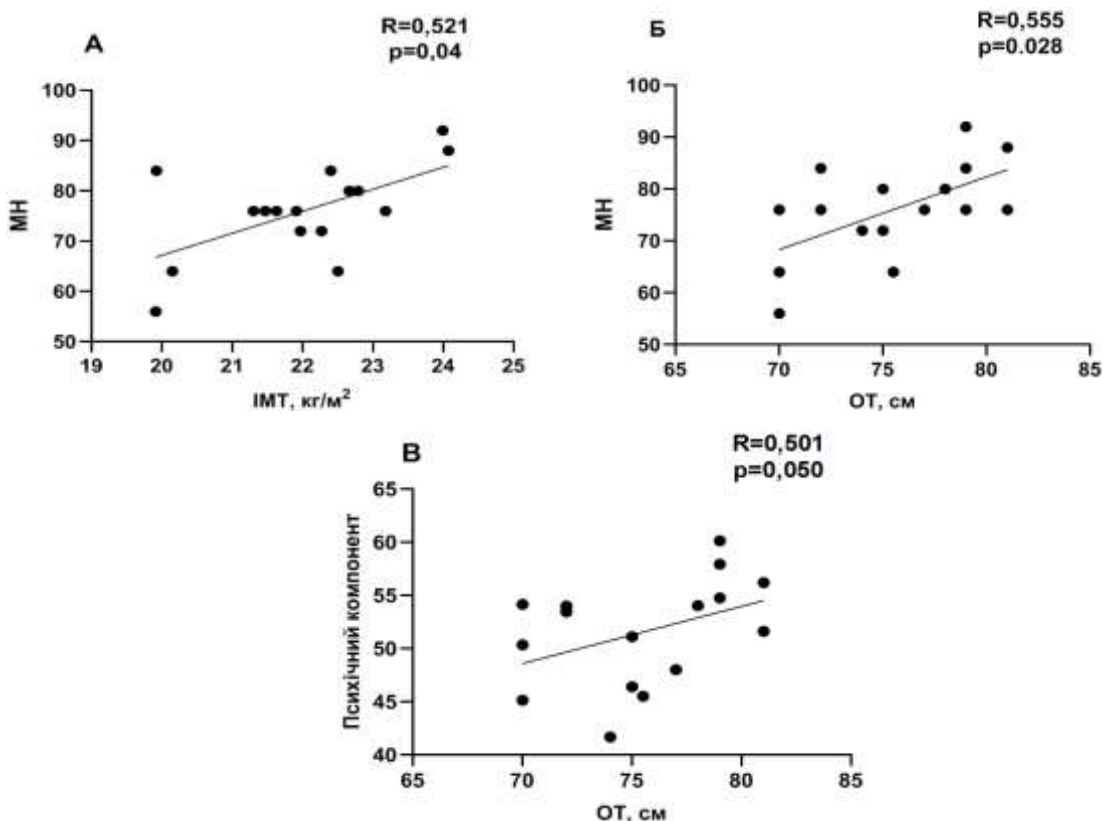


Рисунок 3.1.1. Взаємозв'язки між показником МН та ІМТ (А) і ОТ (Б), між показником психічного компоненту здоров'я та ОТ (В) у чоловіків контрольної групи.

У жінок контрольної групи спостерігалось формування позитивного між SF та S3 ($r = 0,579$, $p < 0,05$) та негативного зв'язку середньої сили між GH та ОТ ($r = -0,559$, $p < 0,05$) (Рис. 3.1.2).

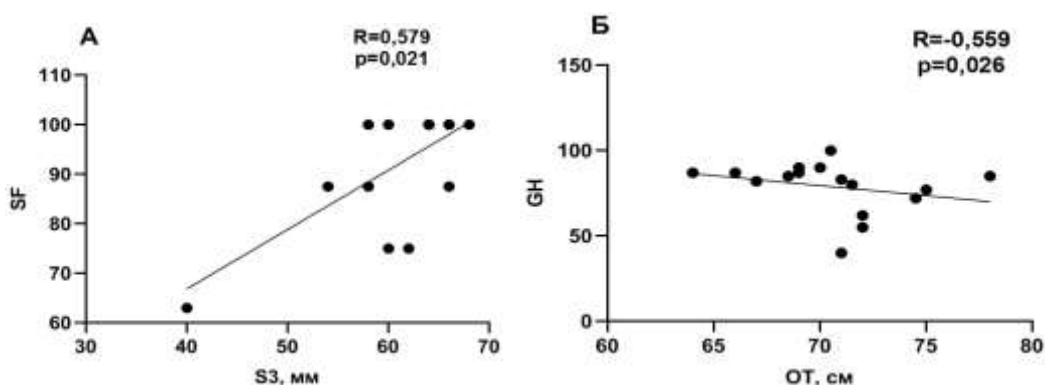


Рисунок 3.1.2. Взаємозв'язки між показниками SF і S3 (А) та GH і ОТ (Б) у жінок контрольної групи.

Більша кількість кореляційних зв'язків між показниками якості життя та антропометрії визначена у чоловіків з підвищеною масою тіла.

Позитивні кореляційні зв'язки середньої сили спостерігались між показником маси тіла і ВР ($r = 0,512$, $p < 0,05$), РЕ ($r = 0,561$, $p < 0,05$), психічним компонентом здоров'я ($r = 0,650$, $p < 0,05$), між показником ОС і МН ($r = 0,517$, $p < 0,05$), психічним компонентом здоров'я ($r = 0,511$, $p < 0,05$).

Негативні кореляційні зв'язки середньої сили визначені між RF і масою тіла ($r = -0,540$, $p < 0,05$), фізичним компонентом здоров'я і S3 ($r = -0,513$, $p < 0,05$), %ЖМТ ($r = -0,528$, $p < 0,05$) (Табл. 3.1.7). Дані свідчать про негативний вплив збільшення відсотку жирової маси тіла на загальний фізичний стан досліджуваних осіб, їх толерантність до фізичних навантажень.

Таблиця 3.1.7

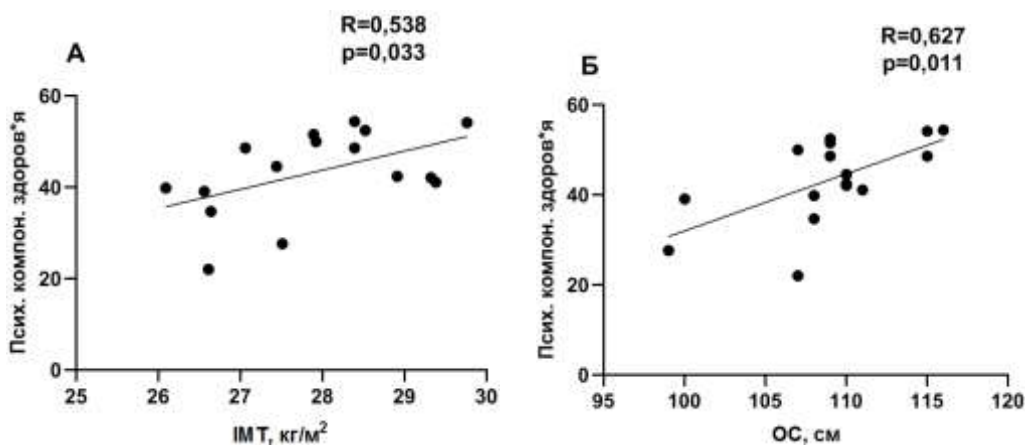
Взаємозв'язки між антропометричними показниками та показниками якості життя у чоловіків з підвищеною масою тіла

% ЖМТ	-	- 0,528 *				
S3, мм	-	- 0,513 *	-			
ОС, см	0,511 *	-	0,517 *	-		
Маса тіла, кг	0,650 *	-	-	0,561 *	0,512 *	- 0,540 *
	Псих. комп. здоров'я	Фізич. комп. здоров'я	МН	RE	BP	RF

Примітка: тут і далі в табл. 3.1.8:

* – $p < 0,05$.

У жінок з підвищеною масою тіла відмічені позитивні зв'язки середньої сили між показником психічного компоненту здоров'я та ІМТ ($r = 0,538$, $p < 0,05$), ОС ($r = 0,627$, $p < 0,05$), МН та ОС ($r = 0,605$, $p < 0,05$), що свідчить про більш емоційну реакцію жінок на зовнішній вигляд (Рис. 3.1.3).



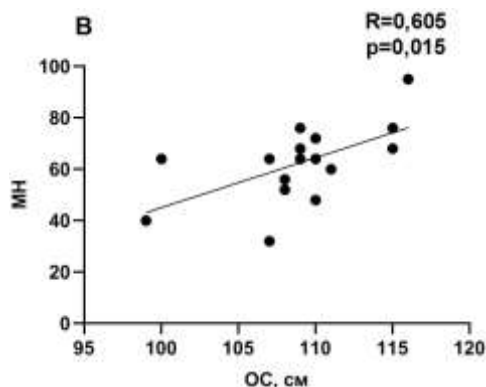


Рисунок 3.1.3. Взаємозв'язки між показниками психічного компоненту здоров'я та ІМТ (А) і ОС (Б), між показником МН і ОС (В) у жінок з підвищеною масою тіла.

У чоловіків з ожирінням І ступеня кореляційних зв'язків між антропометричними показниками та показниками якості життя не спостерігалось.

У той же час у жінок із ожирінням визначено формування негативних кореляційних зв'язків між показниками ОС та GH ($r = -0,504$, $p < 0,05$), фізичного компоненту здоров'я ($r = -0,553$, $p < 0,05$), показника ІМТ та обхвату талії з VT ($r = -0,735$ та $r = -0,559$, відповідно, $p < 0,05$). Спостерігався негативний зв'язок середньої сили між ІМТ та SF ($r = -0,579$, $p < 0,05$) (Табл. 3.1.8).

Таблиця 3.1.8

Взаємозв'язки між антропометричними показниками та показниками якості життя у жінок з ожирінням І ступеня

ОС, см	-0,553 *	-	-	- 0,505 *
ОТ, см	-		- 0,559 *	-
ІМТ, кг	-	- 0,579 *	- 0,735 *	-
	Фізич. комп. здоров'я	SF	VT	GH

Таким чином, зі збільшенням маси тіла відбувається достовірне зниження показників якості життя у осіб обох статей, що підтверджується формуванням

достовірних кореляційних зв'язків середньої сили між показниками якості життя та антропометричними показниками.

3.2 Особливості функціонального стану серцево-судинної системи осіб із різною масою тіла

Дослідження показників серцево-судинної системи в стані спокою показало наступні результати. У чоловіків з ожирінням I ступеня відмічені достовірно вищі показники ЧСС на 8,74%, САТ на 8,94%, ДАТ на 9,21%, СГТ на 8,66% у порівнянні з відповідними показниками контрольної групи (Табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Показники серцево-судинної діяльності
у осіб чоловічої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
ЧСС у спокої, хв ⁻¹	67,13 ± 1,81	72,50 ± 2,69	73,00 ± 2,18*
ЧСС після навантаження, хв ⁻¹	91,38 ± 3,19	102,88 ± 4,18*	104,25 ± 2,63*
САТ у спокої, мм рт. ст.	111,88 ± 2,62	117,81 ± 3,45	121,88 ± 2,18*
САТ після навантаження, мм рт. ст.	118,44 ± 1,49	128,75 ± 3,55*	137,19 ± 4,21*
ДАТ у спокої, мм рт. ст.	71,25 ± 1,48	75,00 ± 2,09	77,81 ± 2,32*

Продовження таблиці 3.2.1

ДАТ після навантаження, мм рт. ст.	66,56 ± 1,98	70,00 ± 1,37	70,94 ± 2,55
ПТ у спокої, мм рт. ст.	41,25 ± 2,17	42,81 ± 2,54	44,06 ± 2,05
ПТ після навантаження, мм рт. ст.	51,88 ± 2,32	58,75 ± 3,34	66,25 ± 4,60*
СГТ у спокої, мм рт. ст.	91,88 ± 1,86	96,41 ± 2,55	99,84 ± 2,01*
СГТ після навантаження, мм рт. ст.	92,50 ± 1,31	99,38 ± 2,11*	103,75 ± 2,70*
ІР, ум. од.	74,91 ± 2,30	85,31 ± 4,0*	89,27 ± 3,74*

Примітки: тут і далі в таблиці 3.2.2:

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

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

У осіб жіночої статі з ожирінням I ступеня показники ЧСС на 12,42%, САТ на 8,11% були достовірно вищими показників групи з підвищеною масою тіла (Табл. 3.2.2).

Рівень ДАТ у жінок з ожирінням був вище на 14,28%, ніж у осіб із нормальною масою тіла та на 11,11%, ніж у осіб із підвищеною масою ($p < 0,05$). СГТ у жінок цієї групи був вище на 8,91%, ніж у осіб із нормальною масою тіла та на 9,30%, ніж у осіб із підвищеною масою ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2.2

Показники серцево-судинної діяльності
у осіб жіночої статі досліджуваних груп (M±m)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
ЧСС у спокої, хв ⁻¹	70,88 ± 2,86	69,38 ± 2,48	78,0 ± 2,41**
ЧСС після навантаження, хв ⁻¹	89,75 ± 3,38	102,50 ± 3,89*	102,56 ± 3,49*
САТ у спокої, мм рт. ст.	106,56 ± 2,45	104,06 ± 2,89	112,50 ± 2,14**
САТ після навантаження, мм рт. ст.	112,19 ± 1,94	118,44 ± 3,07	125,31 ± 2,79*
ДАТ у спокої, мм рт. ст.	65,63 ± 2,18	67,50 ± 1,51	75,0 ± 1,44*,**
ДАТ після навантаження, мм рт. ст.	63,75 ± 2,07	67,50 ± 1,37	72,19 ± 2,14*
ПТ у спокої, мм рт. ст.	40,94 ± 1,89	36,56 ± 2,53	37,50 ± 2,28
ПТ після навантаження, мм рт. ст.	48,44 ± 1,98	50,94 ± 3,80	53,13 ± 2,45
СГТ у спокої, мм рт. ст.	86,09 ± 2,12	85,78 ± 1,93	93,76 ± 1,42*,**

Продовження таблиці 3.2.2

СГТ після навантаження, мм рт. ст.	87,97 ± 1,74	92,97 ± 2,04	98,44 ± 2,03*
ІР, ум. од.	75,09 ± 2,72	72,53 ± 3,94	88,22 ± 4,03*,**

Після проби з фізичним навантаженням у чоловіків з підвищеною масою тіла відмічено достовірне збільшення показників ЧСС на 12,59% та САТ на 8,71% у порівнянні з особами контрольної групи (Табл. 3.2.1).

У осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня достовірно підвищувався рівень ЧСС на 14,08%, САТ на 15,83% та показник ПТ на 27,70% у порівнянні з особами контрольної групи ($p < 0,05$).

У осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла після проби з фізичним навантаженням достовірно підвищувався рівень ЧСС на 14,21% відповідно до показників контрольної групи (Табл. 3.2.2).

У жінок з ожирінням I ступеня після проби рівень ЧСС був на 14,27%, САТ на 11,69% та ДАТ на 13,24% вищим у порівнянні з особами з нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

СГТ після проби у чоловіків з підвищеною масою тіла був на 7,44% більшим, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$) (Табл. 3.2.1). У осіб з ожирінням I ступеня чоловічої та жіночої статі показник СГТ після проби був на 12,16% та 11,90% відповідно більшим у порівнянні з особами контрольної групи ($p < 0,05$) (Табл. 3.2.2).

Показник ІР у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла був достовірно вищим, ніж у осіб контрольної групи на 13,88%, у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня на 19,17% відповідно (Табл. 3.2.1).

У жінок з ожирінням I ступеня ІР був достовірно вище на 16,90% у порівнянні з групою з нормальною масою тіла та на 21,63% у порівнянні з групою з підвищеною масою (Табл. 3.2.2).

Для дослідження взаємозв'язків антропометричних показників із показниками серцево-судинної системи проведений кореляційний аналіз.

В групі осіб чоловічої статі з нормальною масою тіла визначено формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між показником співвідношення ОТ/ОС та ІР ($r = 0,514$, $p < 0,05$).

У осіб жіночої статі з нормальною масою тіла визначено формування позитивних зв'язків середньої сили між показниками ІМТ і САТ ($r = 0,614$, $p < 0,05$), ДАТ ($r = 0,628$, $p < 0,05$) та СГТ ($r = 0,638$, $p < 0,05$), показником ОТ і САТ ($r = 0,638$, $p < 0,05$), ДАТ ($r = 0,569$, $p < 0,05$) та СГТ ($r = 0,643$, $p < 0,05$), показником співвідношення ОТ/ОС та ІР ($r = 0,531$, $p < 0,05$). Також відмічено формування позитивних кореляційних зв'язків між показниками ІМТ і ДАТ ($r = 0,608$, $p < 0,05$) та СГТ ($r = 0,577$, $p < 0,05$) після навантаження.

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла визначено формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між показниками маси тіла та показником ЧСС після проби з фізичним навантаженням ($r = 0,625$, $p < 0,05$) (Рис. 3.2.1).

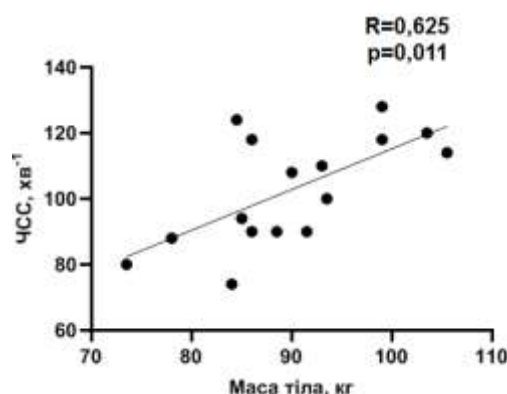


Рисунок 3.2.1. Взаємозв'язки між показниками маси тіла та ЧСС після проби з фізичним навантаженням у чоловіків з підвищеною масою тіла.

Таким чином, проведеними дослідженнями визначені достовірні зміни показників функціонального стану серцево-судинної системи та формування переважно позитивних кореляційних зв'язків середньої сили із антропометричними показниками у осіб досліджуваних груп.

3.3 Аналіз відповідності калорійності добового раціону енергетичним потребам у осіб із різною масою тіла

На наступному етапі дослідження було визначено енергетичну цінність харчового раціону молодих осіб із різною масою тіла та її відповідність добовим потребам в енергії. Аналіз харчового раціону проводили за два дні – робочий та вихідний, які, зазвичай, можуть відрізнитись за об'ємом і характером харчування.

Таблиця 3.3.1

Енергетична цінність добового раціону
у осіб чоловічої статі досліджуваних груп (M±m)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Енергетична цінність, ккал, робочий день	2475,16 ± 260,11	3144,42 ± 158,84*	3536,78 ± 243,12*
Енергетична цінність, ккал, вихідний день	2480,98 ± 176,58	3427,63 ± 138,32*	3944,01 ± 331,74*

Примітки: тут і далі в таблицях 3.3.1 -3.3.4:

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

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

Аналіз калорійності добового раціону на основі даних харчових щоденників показав наступні результати. У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону у робочий день на 27,04%, у вихідний день на 38,16% достовірно вище показників контрольної групи (Табл. 3.3.1).

Енергетична цінність харчового раціону чоловіків з ожирінням I ступеня у робочий день на 42,89% перевищувала кількість калорій, спожитих контрольною групою ($p < 0,05$). У вихідний день особи чоловічої статі з ожирінням споживали на 58,97% більше калорій у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

В групі осіб жіночої статі з підвищеною масою калорійність у робочий день достовірно перевищувала показники контрольної групи на 32,28%, у вихідний на 25,99% (Табл. 3.3.2).

У групі жінок з ожирінням I ступеня у робочий день енергетична цінність спожитої їжі достовірно перевищувала показники контрольної групи на 50,30%, групи з підвищеною масою тіла на 13,62%. Калорійність раціону у вихідний день також перевищувала показники контрольної групи на 49,15%, групи з підвищеною масою тіла – на 18,38% ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3.2

Енергетична цінність добового раціону
у осіб жіночої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Енергетична цінність, ккал робочий день	1715,29 ± 132,21	2268,97 ± 99,997*	2578,03 ± 59,60*,**
Енергетична цінність, ккал вихідний день	2147,81 ± 186,62	2706,01 ± 136,70*	3203,35 ± 131,72*,**

Для оцінки мінімальної кількості енергії, яка необхідна організму для підтримки життєдіяльності органів та систем нами було проведено визначення показника основного обміну.

Рівень основного обміну енергії у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла перевищував показник контрольної групи на 13,09% ($p < 0,05$) (Табл. 3.3.3). Рівень основного обміну у осіб з ожирінням був на 22,90% та 8,67% вищим відповідно до показників контрольної групи та групи з підвищеною масою ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3.3

Величина основного обміну енергії та рекомендоване добове споживання енергії у осіб чоловічої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Основний обмін енергії, ккал/доб	1711,72 ± 17,21	1935,82 ± 29,99*	2103,63 ± 21,05*,**
Рекомендоване добове споживання енергії, ккал/доб	2396,41 ± 24,09	2710,15 ± 41,99*	2945,09 ± 29,47*,**

При проведенні опитування було встановлено, що практично всі учасники дослідження вели пасивний спосіб життя, не займались активним відпочинком та фізичними вправами, що дало нам підставу для використання коефіцієнта фізичної активності 1,4 при розрахунку рекомендованого добового споживання енергії.

Для осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла показник рекомендованого добового споживання енергії на 13,09% перевищував показник групи контролю ($p < 0,05$) (Табл. 3.3.3).

Рівень добового споживання енергії осіб з ожирінням достовірно перевищує показники контрольної групи на 22,90% та групи з підвищеною масою на 8,67%.

У жінок з підвищеною масою тіла рівень основного обміну енергії на 11,99% достовірно перевищував показник контрольної групи (Табл. 3.3.4).

У осіб з ожирінням I ступеня рівень основного обміну перевищував показник контрольної групи на 20,19%, з підвищеною масою - на 7,32% ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3.4

Величина основного обміну енергії та рекомендоване добове споживання енергії у осіб жіночої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Основний обмін енергії, ккал/доб	1386,80 ± 24,36	1553,06 ± 18,30*	1666,73 ± 28,60*,**
Рекомендоване добове споживання енергії, ккал/доб	1941,52 ± 29,90	2174,29 ± 25,62*	2333,43 ± 40,04*,**

Для осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла показник рекомендованого добового споживання енергії на 11,99% був більше показника групи контролю ($p < 0,05$) (Табл. 3.3.4).

Для осіб з ожирінням добове споживання енергії на 20,19% перевищувало показник контрольної групи та на 7,32% - групи з підвищеною масою тіла ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3.5

Різниця між рекомендованим добовим споживанням енергії та енергетичною цінністю харчового раціону у осіб чоловічої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Рекомендоване добове споживання енергії, ккал/доб	2396,41 ± 24,09	2710,15 ± 41,99	2945,09 ± 29,47
Енергетична цінність, робочий день, ккал/доб	2475,16 ± 260,11	3144,42 ± 158,84*	3536,78 ± 243,12*
Енергетична цінність, вихідний день, ккал/доб	2480,98 ± 176,58	3427,63 ± 138,32 **	3944,01 ± 331,74 **

Примітки тут і далі в таблиці 3.3.6:

* - $p < 0,05$ – у порівнянні показників рекомендованого добового споживання енергії з показниками енергетичної цінності в робочий день;

** - $p < 0,05$ – у порівнянні показників рекомендованого добового споживання енергії з показниками енергетичної цінності у вихідний день.

На наступному етапі при порівнянні показників рекомендованого добового споживання енергії та енергетичної цінності харчового раціону у осіб контрольної групи обох статей достовірної різниці між енергетичною цінністю харчового

раціону у робочий і вихідний день та рекомендованим добовим споживанням не було виявлено (Табл. 3.3.5).

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону у робочий день на 16,02%, у вихідний день на 26,47%, у осіб з ожирінням у робочий день на 20,09%, у вихідний на 33,92% перевищувала показник добового споживання енергії ($p < 0,05$).

У жінок з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону у вихідний день достовірно перевищувала показник добового споживання енергії на 24,46% (Табл. 3.3.6).

Таблиця 3.3.6

Різниця між рекомендованим добовим споживанням енергії та енергетичною цінністю харчового раціону у осіб жіночої статі досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=16	Особи з підвищеною масою тіла n=16	Особи з ожирінням I ступеня n=16
Рекомендоване добове споживання енергії, ккал/доб	1941,52±29,90	2174,29±25,62	2333,43±40,04
Енергетична цінність, робочий день, ккал/доб	1715,29±132,21	2268,97±99,99	2578,03±59,60*
Енергетична цінність, вихідний день, ккал/доб	2147,81±186,62	2706,01±136,70**	3203,35±131,72**

У жінок з ожирінням I ступеня енергетична цінність харчового раціону у робочий день перевищувала показник добового споживання енергії на 10,48%, у вихідний день на 37,28% ($p < 0,05$).

Для визначення взаємозв'язків між досліджуваними показниками проведено кореляційний аналіз. У осіб контрольної групи чоловічої статі визначено формування сильних позитивних взаємозв'язків показників основного обміну енергії та рекомендованого добового споживання енергії із масою тіла ($r = 0,920$, $p < 0,05$) та ОС ($r = 0,926$, $p < 0,05$). Позитивні зв'язки середньої сили показників основного обміну та добового споживання енергії сформовані з ІМТ ($r = 0,594$, $p < 0,05$) та ОТ ($r = 0,501$, $p < 0,05$).

В групі осіб з підвищеною масою тіла чоловічої статі показники основного обміну енергії та рекомендованого добового споживання енергії мали позитивні сильні зв'язки із показником маси тіла ($r = 0,991$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,702$, $p < 0,05$) та ОС ($r = 0,805$, $p < 0,05$) і середньої сили зв'язки з ІМТ ($r = 0,649$, $p < 0,05$).

В групі чоловіків з ожирінням I ступеня спостерігались позитивні сильні взаємозв'язки показника основного обміну енергії із показником маси тіла ($r = 0,970$, $p < 0,05$) та середньої сили зв'язки із ІМТ ($r = 0,553$, $p < 0,05$). Сформовані подібні зв'язки показника рекомендованого добового споживання енергії із показником маси тіла ($r = 0,970$, $p < 0,05$) та ІМТ ($r = 0,553$, $p < 0,05$).

Відмічено формування зв'язків показників основного обміну та рекомендованого добового споживання енергії у осіб жіночої статі контрольної групи: позитивні сильні зв'язки із масою тіла ($r = 0,938$, $p < 0,05$) та ОС ($r = 0,786$, $p < 0,05$) і негативний зв'язок середньої сили із показником співвідношення ОТ/ОС ($r = -0,500$, $p < 0,05$).

У осіб із підвищеною масою тіла визначена наявність позитивних сильних кореляційних зв'язків показників основного обміну енергії та рекомендованого добового споживання енергії із масою тіла ($r = 0,939$, $p < 0,05$) (Рис. 3.3.1).

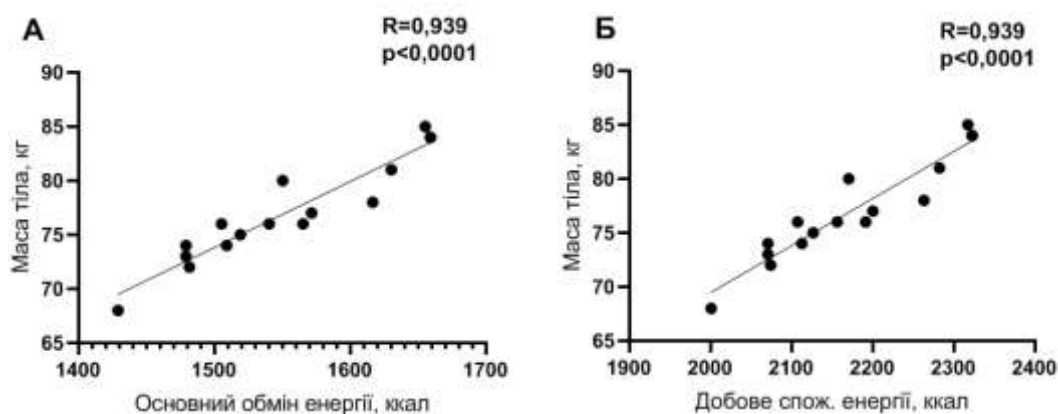


Рисунок. 3.3.1. Взаємозв'язки між показниками основного обміну (А) і рекомендованого добового споживання енергії (Б) та масою тіла у жінок з підвищеною масою тіла.

У осіб із ожирінням I ступеня жіночої статі також відмічені позитивні сильні кореляційні зв'язки показників основного обміну енергії та рекомендованого добового споживання енергії із масою тіла ($r = 0,954$, $p<0,05$) (Рис. 3.3.2).

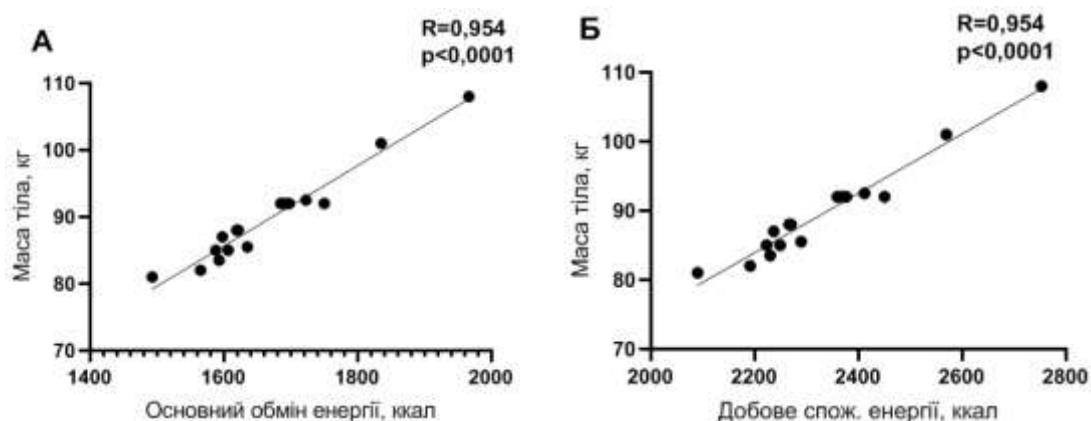


Рисунок. 3.3.2. Взаємозв'язки між показниками основного обміну (А) і рекомендованого добового споживання енергії (Б) та масою тіла у жінок з ожирінням I ступеня.

Отримані дані свідчать, що у осіб с підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня фактичне споживання енергії перевищувало добові потреби відповідно до

рівня основного обміну та коефіцієнту фізичної активності. Сформовані сильні і середньої сили позитивні взаємозв'язки між показниками основного обміну енергії та рекомендованого добового споживання енергії із масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС у осіб усіх досліджуваних груп не залежно від статі.

На наступному етапі було визначено взаємозв'язки показників енергетичної цінності харчового раціону у робочий і вихідний дні та функціонального стану серцево-судинної системи.

У чоловіків з нормальною масою тіла відмічені середньої сили позитивний зв'язок між показниками енергетичної цінності раціону у робочий день та ЧСС ($r = 0,561$, $p < 0,05$), і негативні – з САТ ($r = -0,561$, $p < 0,05$), СГТ ($r = -0,675$, $p < 0,05$) після навантаження.

У жінок з нормальною масою тіла негативні зв'язки середньої сили спостерігалися між показниками ДАТ, СГТ після навантаження та загальною кількістю спожитих продуктів ($r = -0,650$, $p < 0,05$), енергетичною цінністю раціону ($r = -0,610$, $p < 0,05$), ($r = -0,521$, $p < 0,05$) відповідно у робочі дні.

Визначено формування негативного зв'язку середньої сили між показниками енергетичної цінності харчового раціону у вихідний день та ЧСС після навантаження ($r = -0,607$, $p < 0,05$) у чоловіків із підвищеною масою тіла (Рис. 3.3.3) та позитивні зв'язки між ДАТ у спокої та енергетичною цінністю харчового раціону у робочий ($r = 0,571$, $p < 0,05$) (Рис. 3.3.4, А) та вихідний дні ($r = 0,519$, $p < 0,05$) (Рис. 3.3.4, Б) у чоловіків з ожирінням.

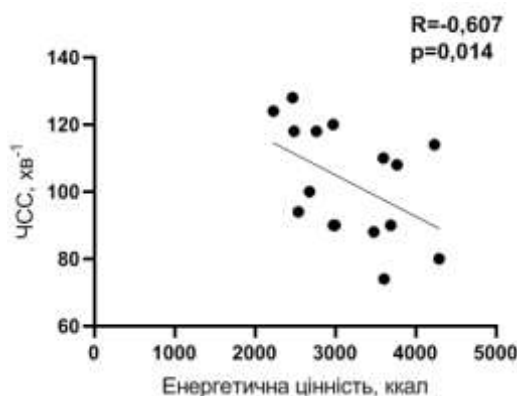


Рисунок. 3.3.3. Взаємозв'язки між показниками енергетичної цінності харчового раціону у вихідний день та ЧСС після навантаження у чоловіків із підвищеною масою тіла.

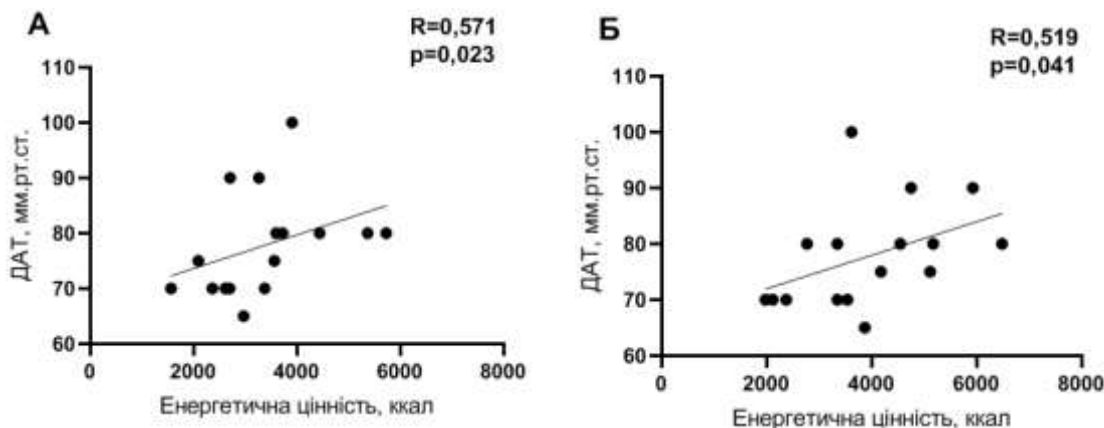


Рисунок. 3.3.4. Взаємозв'язки між показниками енергетичної цінності харчового раціону у робочий (А) та вихідний (Б) дні та ДАТ у спокою у чоловіків з ожирінням.

У жінок з ожирінням відмічено формування негативних зв'язків середньої сили між показниками загальної кількості спожитих продуктів у вихідний день та ДАТ ($r = -0,627$, $p < 0,05$), СГТ ($r = -0,575$, $p < 0,05$) після навантаження (Рис. 3.3.5, А,Б).

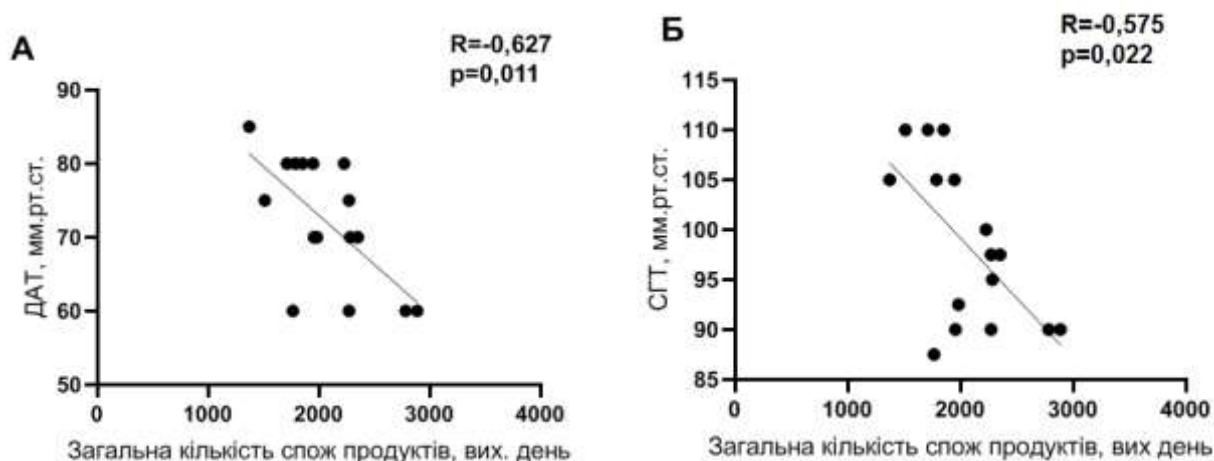


Рисунок. 3.3.5. Взаємозв'язки між показниками загальної кількості спожитих продуктів у вихідний день та ДАТ (А), СГТ (Б) після навантаження у жінок з ожирінням.

Подібного спрямування зв'язки визначені між енергетичною цінністю раціону у вихідний день та ДАТ ($r = -0,540$, $p < 0,05$), СГТ ($r = -0,516$, $p < 0,05$) (Рис. 3.3.6, А,Б).

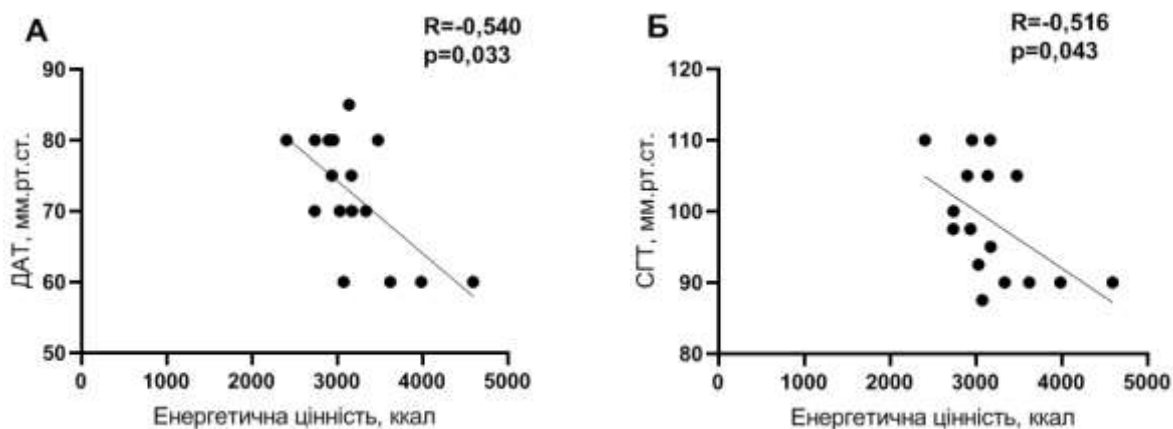


Рисунок. 3.3.6. Взаємозв'язки між показниками енергетичної цінності у вихідний день та ДАТ (А), СГТ (Б) після навантаження у жінок з ожирінням.

Сформовані взаємозв'язки між дослідженими показниками підтверджують вплив об'єму та енергетичної цінності харчового раціону на функціональний стан серцево-судинної системи.

3.4 Характеристика харчової поведінки осіб із різною масою тіла

Останніми роками значно змінився стереотип харчування, особливо у молодому віці, що виражається у незбалансованості раціону у кількісному та якісному відношенні, нераціональності режиму харчування. Молоді особи, які надають перевагу сучасній системі харчування, висококалорійній їжі, продуктам «fast food», перебувають у групі ризику розвитку аліментарних проблем. Такий спосіб харчування призводить до порушень харчової поведінки, що у поєднанні з гіподинамією провокує швидке підвищення маси тіла [173].

Порушення харчової поведінки осіб досліджуваних груп визначали за допомогою опитувальників DEBQ та TFEQ-R18.

Зміни ХП за даними опитувальника DEBQ спостерігались у 44 (91,67%) чоловіків із 48 опитаних та у 48 (100%) жінок обстежених груп.

За даними опитувальника DEBQ у чоловіків з нормальною масою тіла обмежувальний тип ХП визначався у 5 (31,25%) осіб, емоціогенний - у 6 (37,5%) та екстернальний - у 12 (75%) осіб. У 43,75% респондентів виявлені поєднання двох (31,25%) та трьох (12,5%) типів порушень ХП.

Зміни харчової поведінки за обмежувальним типом виявились у 7 (43,75%) осіб чоловічої статі з підвищеною за масою тіла, за емоціогенним типом - у 3 (18,75%), зміни за екстернальним типом у 12 (75,0%) осіб. У 37,5% респондентів з підвищеною масою виявлено поєднання порушень ХП: у 31,25% двох типів, у 6,25% трьох типів порушень.

У групі чоловіків з ожирінням I ступеня зміни ХП за обмежувальним та екстернальним типом зустрічались порівну у 10 (62,5%) осіб, емоціогенний тип порушення ХП не спостерігався. У 31,25% респондентів зустрічалося поєднання обмежувального та екстернального типів порушень ХП.

В групі осіб жіночої статі з нормальною масою тіла визначені порушення за обмежувальним типом ХП у 11 (68,75%) осіб, за емоціогенним типом у 7 (43,75%), за екстернальним у 12 (75%) осіб. У 75,0% респондентів виявлено поєднання двох типів (56,25%) та трьох типів (18,75%) порушень ХП.

В групі жінок з підвищеною масою тіла обмежувальний тип порушень ХП діагностувався у всіх жінок, емоціогенний тип – у 7 (43,75%) та екстернальний – у 11 (68,75%) осіб. Поєднання кількох типів порушень ХП спостерігались у 75% осіб жіночої статі: двох типів порушень у 37,5%, трьох типів - у 37,5% респондентів.

У осіб жіночої статі з ожирінням I ступеня обмежувальний тип порушень ХП реєструвався у 15 (93,75%) осіб, емоціогенний у 8 (50%), екстернальний – у 9 (56,25%) осіб. У 68,75% респондентів виявлені поєднання двох (37,5%) та трьох типів (31,25%) порушень ХП.

Трьох-факторний опитувальник Стункарда TFEQ-R18 використовується у клінічній практиці для оцінки когнітивних та поведінкових аспектів харчування,

для визначення когнітивно-обмежувального (контроль маси тіла забезпечується свідомим обмеженням кількості споживання та прийомів їжі), неконтрольованого (періодична втрата контролю над споживанням їжі) та емоційного (внутрішнє відчуття сили голоду та потягу до їжі) типів порушень ХП [158,174].

За даними опитувальника TFEQ-R18 у осіб з нормальною масою тіла порушення ХП відмічені у 8 (50%) осіб чоловічої та 12 (75%) осіб жіночої статі.

У 3 (18,75%) чоловіків з нормальною масою тіла визначені порушення за неконтрольованою, у 6 (37,5%) за когнітивно-обмежувальною та у 3 (18,75%) осіб за емоційною шкалою порушень ХП. У осіб жіночої статі з нормальною масою тіла когнітивно-обмежувальний тип порушень ХП виявлений у 11 (68,75%) опитаних, неконтрольований - у 2 (12,5%) осіб та емоційний - у 7 (43,75%) осіб.

В групі чоловіків з підвищеною масою тіла виявлені порушення ХП у 10 (62,5%) осіб. Неконтрольований тип порушень ХП був виявлений у 5 (31,25%) опитаних, когнітивно-обмежувальний - у 6 (37,5%) учасників, емоційний тип ХП спостерігався у 4 (25%).

У жінок з підвищеною масою тіла порушення ХП виявлені у 15 (93,75%) опитаних. Когнітивно-обмежувальний тип визначений у 13 (81,25%) осіб, неконтрольований - у 2 (12,5%), емоційний – у 9 (56,25%) учасників.

Порушення ХП за даними опитувальника TFEQ-R18 визначені у 12 (75%) осіб чоловічої та у 15 (93,75%) осіб жіночої статі з ожирінням I ступеня. У осіб чоловічої статі когнітивно-обмежувальний тип виявлений у 11 (68,75) опитаних, емоційний – у 2 (12,5%) опитаних. У осіб жіночої статі з ожирінням I ступеня когнітивно-обмежувальний тип порушення ХП відмічався у 14 (87,5%) респондентів, неконтрольований у 1 (6,25%) та емоційний у 5 (31,25%) респондентів.

Аналізуючи показники, які характеризують типи порушень ХП, були визначені вірогідні відмінності показників обмежувального типу ХП за даними опитувальника DEBQ та когнітивно-обмежувального і неконтрольованого типів за даними TFEQ-R18 між дослідженими групами.

Було визначено за даними опитувальника DEBQ, що у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня показник обмежувального типу ХП на 35,27% достовірно перевищував показник групи контролю та на 16,67% був більший від нормативних показників (2,8 балів проти 2,4 балів) (Рис. 3.4.1, А).

Показник емоціогенного типу у даній групі був достовірно на 26,03% меншим від даних контрольної групи та на 30,56% меншим від нормативних показників (1,25 балів проти 1,8 балів).

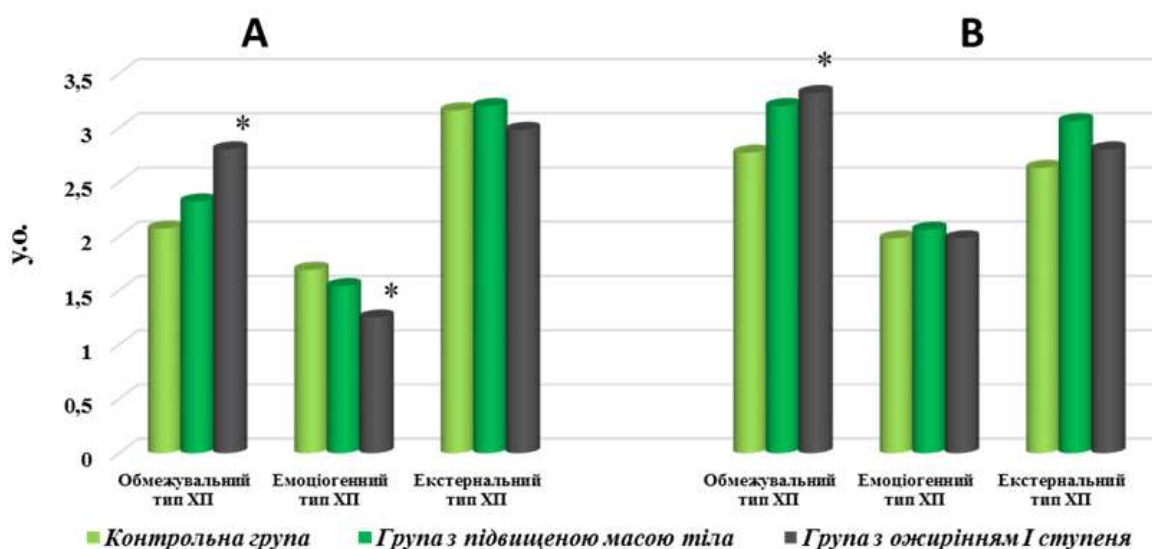


Рисунок 3.4.1. Структура порушень ХП за даними опитувальника DEBQ

Примітки: А - показники осіб чоловічої статі; В - показники осіб жіночої статі;

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

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

Показник обмежувального типу ХП мав підвищений рівень у осіб жіночої статі у всіх групах (Рис. 3.4.1, В). У групі осіб з ожирінням I ступеня цей показник достовірно перевищував на 19,86% показник групи контролю.

За даними опитувальника TFEQ-R18 показник когнітивно-обмежувального типу ХП у групі осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня на 21,82%

перевищував відповідний показник групи з підвищеною масою тіла ($p < 0,05$) (Рис. 3.4.2, А).

Показник неконтрольованого типу ХП у осіб чоловічої статі з ожирінням І ступеня на 18,75% був меншим від показника групи з підвищеною масою тіла ($p < 0,05$).

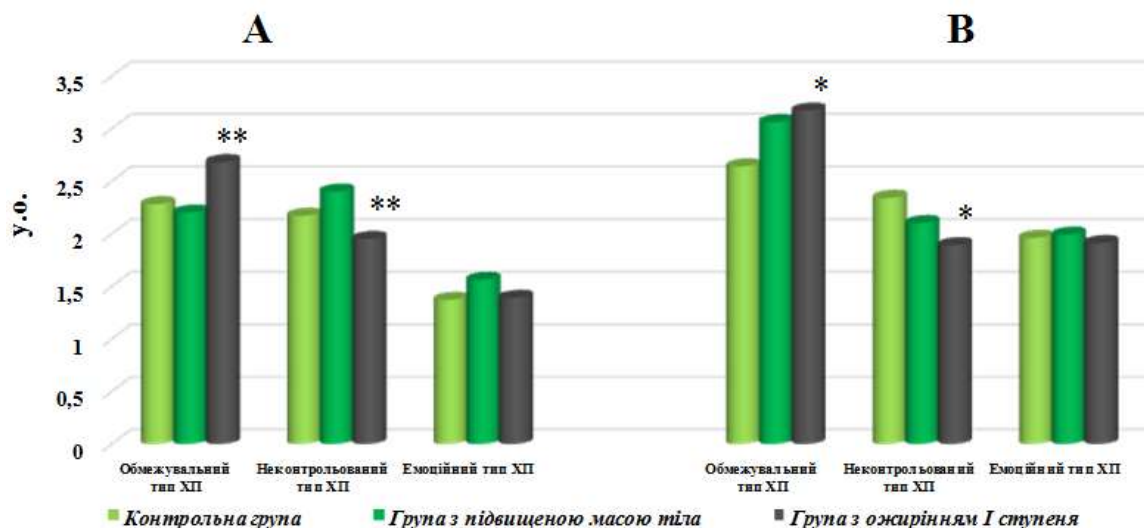


Рисунок. 3.4.2. Структура порушень ХП за даними опитувальника TFEQ-R18

Примітки: А - показники осіб чоловічої статі; В - показники осіб жіночої статі;

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

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

Показник когнітивно-обмежувального типу ХП у осіб жіночої статі всіх трьох груп перевищував середні значення (Рис. 3.4.2, В).

У осіб жіночої статі з ожирінням І ступеня даний показник на 20,08% був більшим від показників контрольної групи ($p < 0,05$). Показник неконтрольованого типу ХП у групі осіб жіночої статі з ожирінням І ступеня на 19,2% був нижче відповідного показника контрольної групи жінок ($p < 0,05$).

Аналіз кореляційних зв'язків в групі осіб чоловічої статі з нормальною масою тіла показав формування позитивних зв'язків середньої сили між ІМТ та показником емоційного типу порушень ХП за даними опитувальника TFEQ-R18

($r = 0,595$, $p < 0,05$), між % ЖМТ та показником обмежувального типу порушень ХП за опитувальником DEBQ ($r = 0,506$, $p < 0,05$).

У осіб жіночої статі з нормальною масою тіла визначено формування позитивних кореляційних зв'язків високої та середньої сили показника когнітивно-обмежувального типу порушень ХП за даними TFEQ-R18 із показником маси тіла ($r = 0,790$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,516$, $p < 0,05$), ОС ($r = 0,844$, $p < 0,05$), % ЖМТ ($r = 0,730$, $p < 0,05$) (Рис. 3.4.3).

Негативний кореляційний зв'язок середньої сили був сформований між показником когнітивно-обмежувального типу порушень ХП за даними TFEQ-R18 та співвідношенням ОТ/ОС ($r = -0,558$, $p < 0,05$).



Рисунок. 3.4.3. Взаємозв'язки показника когнітивно-обмежувального типу порушень ХП за TFEQ-R18 та антропометричними показниками осіб жіночої статі з нормальною масою тіла:

- - - - - негативний зв'язок середньої сили
- позитивний зв'язок середньої сили.

У осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла спостерігалось формування негативних кореляційних зв'язків середньої сили між показником екстернального типу порушень ХП за опитувальником DEBQ, показником ІМТ ($r = -0,540$, $p < 0,05$) та ОС ($r = -0,611$, $p < 0,05$).

Відмічено утворення негативних кореляційних зв'язків середньої сили між показником когнітивно-обмежувального типу порушень ХП за даними TFEQ-R18 із співвідношенням ОТ/ОС ($r = -0,515$, $p < 0,05$), показником неконтрольованого типу ХП за даними TFEQ-R18 із показниками ОТ ($r = -0,560$, $p < 0,05$) та ОС ($r = -0,526$, $p < 0,05$).

В групі осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня визначено формування сильного негативного кореляційного зв'язку показника %ЖМТ із показниками емоціогенного типу порушень ХП за опитувальником DEBQ ($r = -0,746$, $p < 0,05$) та TFEQ-R18 ($r = -0,746$, $p < 0,05$) та негативного кореляційного зв'язку середньої сили між показниками ОС та когнітивно-обмежувального типу порушень ХП за даними TFEQ-R18 ($r = -0,536$, $p < 0,05$).

У осіб жіночої статі з ожирінням I ступеня визначені негативні кореляційні зв'язки середньої сили між показником обмежувального типу порушень ХП за даними DEBQ з ОТ ($r = -0,524$, $p < 0,05$) та співвідношенням ОТ/ОС ($r = -0,507$, $p < 0,05$). Відмічено формування негативних кореляційних зв'язків високої та середньої сили між показником когнітивно-обмежувального типу порушень ХП за опитувальником TFEQ-R18 та показниками ІМТ ($r = -0,706$, $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,640$, $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r = -0,559$, $p < 0,05$), % ЖМТ ($r = -0,504$, $p < 0,05$) (Рис. 3.4.4).

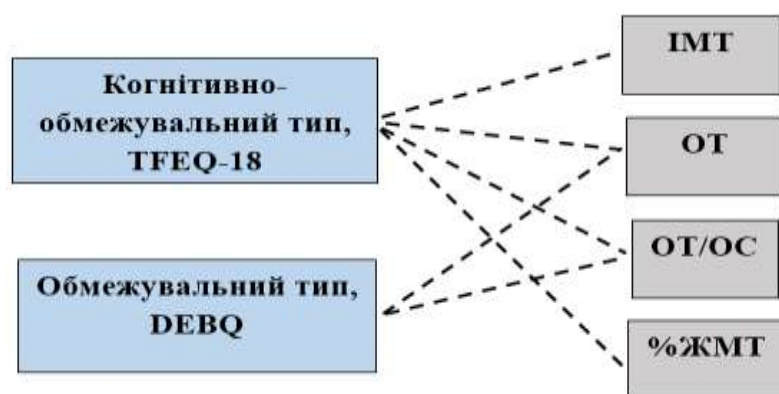


Рисунок. 3.4.4. Кореляційні зв'язки між показниками TFEQ-R18 та DEBQ та антропометричними показниками осіб жіночої статі з ожирінням:

----- - негативний зв'язок середньої сили.

Отримані дані свідчать, що порушення харчової поведінки за одним типом, або у поєднанні кількох типів визначаються у осіб як з нормальною, так із підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня не залежно від статі. Встановлено формування між показниками типів порушень ХП за даними опитувальників DEBQ та TFEQ-R18 та антропометричними показниками переважно позитивних кореляційних взаємозв'язків високої та середньої сили у осіб з нормальною масою тіла та негативних кореляційних зв'язків високої та середньої сили у осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня обох статей.

Таким чином, підвищення маси тіла у молодих осіб обох статей призводить до поступового зниження якості життя, зниження функціональних можливостей серцево-судинної системи, розвитку порушень харчової поведінки. Такі зміни виникають на підґрунті формування позитивного енергетичного балансу між рекомендованим добовим споживанням енергії та енергетичної цінністю харчового раціону у осіб обох статей із підвищеною масою та ожирінням, що підтверджується сильними та середньої сили кореляційними зв'язками між показниками антропометрії та енергетичного обміну.

Матеріали даного розділу оприлюднені в наступних наукових працях:

1. Весніна ЛЕ, Боряк ХР, Колінько ЛМ. Вплив підвищеної маси тіла на якість життя у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»; 2018 лист. 16; Полтава. Полтава: УМСА; 2018, с. 43.
2. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Дослідження відповідності енергетичної цінності харчового раціону молодих осіб потребам в енергії. XV Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів «Молодь і поступ біології», присвячена 135 річниці від дня народження Я. Парнаса; 2019 квіт. 9–11; Львів. Львів; 2019, с. 152–153.
3. Колінько ЛМ, Соколенко ВМ, Весніна ЛЕ. Зміни показників якості життя у молодих осіб в залежності від маси тіла. Матеріали XX з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка. Фізіологічний журнал. Київ. 2019;3 (65):94–95.
4. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Визначення частки жиру в організмі молодих осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня. Матеріали XVII з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства з міжнародною участю. 2019 лист. 14–16; Полтава. Полтава: УМСА; 2019, с. 193.
5. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Дослідження якості життя молодих осіб з різною масою тіла. Вісник проблем біології та медицини. 2019;4(153):366–372.
6. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості харчової поведінки у молодих осіб із різною масою тіла. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини; 2020 квіт. 9–11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 98–99.
7. Колінько ЛМ. Зміни харчової поведінки у молодих осіб із різною масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):138-144.

8. Kolinko LM, Vesnina LE. Energy value of dietary intake and its conformity to daily needs in young people. *Світ медицини та біології*. 2020;2(72):165-170.
9. Колінько ЛМ. Вплив підвищеної маси тіла та ожиріння на стан серцево-судинної системи та енергетичний потенціал. *Матеріали V міжнародної наукової конференції. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології*; 2020 жовт. 1-2; Дніпро. Дніпро: «Ліра»; 2020, с. 48-49.
10. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників з показниками функціонального стану серцево-судинної системи у осіб із різною масою тіла. *Матеріали XIV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*; 2020 лист. 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020, с. 94-95.
11. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Функціональний стан серцево-судинної системи у молодих осіб із різною масою тіла. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020;4(158):389–394.
12. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок показників енергетичної цінності харчового раціону та функціонального стану серцево-судинної системи у осіб з різною масою тіла. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я 2021 р. Клінічна та профілактична медицина*. 2021;1(15):103.

РОЗДІЛ 4

ЕКСПРЕСІЯ NAD⁺-ЗАЛЕЖНОЇ ДЕАЦЕТИЛАЗИ SIRT1, STAT1 та STAT6 В МОНОЦИТАХ/МАКРОФАГАХ ЗА УМОВ НОРМАЛЬНОГО ТА ПІДВИЩЕНОГО НАДХОДЖЕННЯ ЕНЕРГІЇ

4.1 Дослідження рівня експресії NAD⁺-залежної деацетилази SIRT1, STAT1 та STAT6 в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб досліджуваних груп в дослідах *in vitro* на різних етапах активації в залежності від маси тіла

Для досягнення поставленої мети нами було проведено культивування моноцитів периферичної крові осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

Рівень експресії генів *stat1*, *stat6* та *sirt1* визначали у культурі клітин на 3 та 7 добу інкубації. На першому етапі були визначені показники експресії гена *stat1* на 3 добу інкубації.

При інкубації протягом 3 діб достовірно підвищення рівня експресії гена *stat1* спостерігалось у клітинах осіб усіх досліджуваних груп, які були стимульовані за M1 та M2 фенотипом (Табл. 4.1.1).

Найбільш значний приріст спостерігався у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN у порівнянні з рівнем експресії в нестимульованих клітинах. При стимуляції моноцитів IL-4 достовірно вищий рівень експресії *stat1* був визначений у клітинах осіб з нормальною масою тіла та з ожирінням I ступеня у порівнянні з нестимульованими клітинами.

Рівень експресії гена *stat6* був достовірно вищим у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN у осіб з нормальною масою тіла та осіб з ожирінням I ступеня. Достовірний приріст рівня експресії у клітинах, стимульованих IL-4 визначений у клітинах осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня (Табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.1

Рівень експресії гена *stat1* в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп на 3 добу інкубації (Me (Q1-Q3))

Групи	<i>Stat1</i> , $2^{-\Delta Ct}$		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані IL-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	0,098 (0,039 - 0,177)	0,199 (0,051 - 0,287) p = 0,005	0,121 (0,041 - 0,267) p = 0,005 p1=0,406
Особи з підвищеною масою тіла	0,032 (0,022 - 0,102)	0,046 (0,034 - 0,250) p = 0,005	0,035 (0,029 - 0,154) p = 0,161 p1 = 0,290
Особи з ожирінням I ступеня	0,071 (0,017 - 0,217)	0,131 (0,029 - 0,330) p = 0,005	0,074 (0,027 - 0,267) p = 0,008 p1 = 0,496

Примітки: тут та далі в таблицях 4.1.2 - 4.1.6:

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

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

Таблиця 4.1.2

Рівень експресії гена *stat6* в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп на 3 добу інкубації (Me (Q1-Q3))

Групи	<i>Stat6</i> , 2 ^{-ΔCt}		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γIFN	Клітини, стимульовані IL-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	0,002 (0,002 - 0,004)	0,005 (0,003 - 0,007) p = 0,005	0,003 (0,002 - 0,005) p = 0,241 p1 = 0,059
Особи з підвищеною масою тіла	0,004 (0,002 - 0,005)	0,005 (0,003 - 0,007) p = 0,075	0,008 (0,005 - 0,009) p = 0,005 p1 = 0,096
Особи з ожирінням I ступеня	0,095 (0,083 - 0,117)	0,159 (0,109 - 0,177) p = 0,005	0,210 (0,154 - 0,354) p = 0,005 p1 = 0,064

Експресія гена *sirt1* достовірно підвищувалась у макрофагах, стимульованих LPS та γIFN, IL-4 у клітинах осіб усіх досліджуваних груп у порівнянні з відповідними показниками нестимульованих клітин (Табл. 4.1.3).

Слід відзначити, що показники експресії *sirt1* у клітинах, стимульованих IL-4 були вищими, ніж у клітинах, стимульованих LPS та γIFN. У клітинах групи з нормальною масою тіла така відмінність була достовірною.

Максимальне значення рівня експресії відмічалось у клітинах осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з нестимульованими клітинами (1,084 (0,574 - 5,650) 2^{-ΔCt} та 0,501 (0,203 - 0,877) 2^{-ΔCt}, p=0,005) (Табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Рівень експресії гена *sirt1* в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп на 3 добу інкубації (Me (Q1-Q3))

Групи	<i>Sirt1</i> , $2^{-\Delta Ct}$		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані IL-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	0,003 (0,002 - 0,005)	0,003 (0,002 - 0,005) p = 0,005	0,006 (0,006 - 0,007) p = 0,008 p1 = 0,028
Особи з підвищеною масою тіла	0,024 (0,014 - 0,051)	0,028 (0,019 - 0,054) p = 0,008	0,040 (0,024 - 0,083) p = 0,005 p1 = 0,308
Особи з ожирінням I ступеня	0,501 (0,203 - 0,877)	0,559 (0,250 - 1,310) p = 0,005	1,084 (0,574 - 5,650) p = 0,005 p1 = 0,212

На наступному етапі визначено рівень експресії генів *stat1*, *stat6* та *sirt1* у клітинах, інкубованих 7 діб. У клітинах, стимульованих LPS та γ IFN рівень експресії гена *stat1* був достовірно вищим у клітинах усіх груп у порівнянні з рівнем експресії у відповідних нестимульованих клітинах (Табл. 4.1.4).

Рівень експресії гена *stat1* у клітинах, стимульованих IL-4 осіб усіх груп достовірно вищий у порівнянні з нестимульованими клітинами. Найвищий рівень експресії визначений у клітинах групи з ожирінням I ступеня у порівнянні з показниками нестимульованих клітин (0,206 (0,036 – 0,466) $2^{-\Delta Ct}$ та 0,109 (0,029 – 0,217) $2^{-\Delta Ct}$ відповідно, p=0,005).

Таблиця 4.1.4

Рівень експресії гена *stat1* в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп на 7 добу інкубації (Me (Q1-Q3))

Групи	<i>Stat1</i> , 2 ^{-ΔCt}		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γIFN	Клітини, стимульовані ІЛ-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	0,092 (0,027 - 0,154)	0,118 (0,047 - 0,267) p = 0,005	0,189 (0,047 - 0,330) p = 0,005 p1 = 0,406
Особи з підвищеною масою тіла	0,032 (0,021 - 0,077)	0,056 (0,036 - 0,165) p = 0,008	0,08 (0,047 - 0,217) p = 0,005 p1 = 0,273
Особи з ожирінням I ступеня	0,109 (0,029 - 0,217)	0,128 (0,031 - 0,250) p = 0,008	0,206 (0,036 - 0,466) p = 0,005 p1 = 0,273

При дослідженні експресії гена *stat6* у макрофагах, стимульованих LPS та γIFN визначений його достовірно вищий рівень у клітинах осіб усіх досліджуваних груп у порівнянні з відповідними показниками нестимульованих клітин (Табл. 4.1.5).

Рівень експресії гена *stat6* у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 був достовірно вищий у клітинах осіб із підвищеною масою та осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з нестимульованими клітинами. Найбільш високий показник експресії спостерігався у макрофагах, стимульованих ІЛ-4 у осіб з ожирінням (0,017 (0,010 – 0,072) 2^{-ΔCt} та 0,008 (0,006 – 0,041) 2^{-ΔCt} відповідно, p=0,005). У клітинах осіб з

нормальною масою рівень експресії гена *stat6* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 був достовірно нижчий за показники макрофагів, стимульованих LPS та γ IFN.

Таблиця 4.1.5

Рівень експресії гена *stat6* в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп на 7 добу інкубації (Me (Q1-Q3))

Групи	<i>Stat6</i> , $2^{-\Delta Ct}$		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані ІЛ-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	0,003 (0,002 - 0,004)	0,006 (0,005 - 0,01) p = 0,005	0,004 (0,003 - 0,006) p = 0,059 p1 = 0,049
Особи з підвищеною масою тіла	0,005 (0,003 - 0,01)	0,007 (0,005 - 0,015) p = 0,008	0,009 (0,008 - 0,027) p = 0,005 p1 = 0,112
Особи з ожирінням І ступеня	0,008 (0,006 - 0,041)	0,011 (0,008 - 0,072) p = 0,008	0,017 (0,010 - 0,072) p = 0,005 p1 = 0,241

Рівень експресії гена *sirt1* був достовірно вищим у макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN, ІЛ-4 у клітинах осіб усіх досліджуваних груп у порівнянні з нестимульованими клітинами (Табл. 4.1.6).

Таблиця 4.1.6

Рівень експресії гена *sirt1* в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп на 7 добу інкубації (Me (Q1-Q3))

Групи	<i>Sirt1</i> , $2^{-\Delta Ct}$		
	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані IL-4
	n=10	n=10	n=10
Особи з нормальною масою тіла	0,002 (0,001 - 0,003)	0,003 (0,002 - 0,004) p = 0,005	0,004 (0,003 - 0,005) p = 0,005 p1 = 0,096
Особи з підвищеною масою тіла	0,019 (0,014 - 0,047)	0,035 (0,021 - 0,063) p = 0,005	0,048 (0,025 - 0,095) p = 0,005 p1 = 0,364
Особи з ожирінням I ступеня	0,483 (0,287 - 0,662)	0,685 (0,435 - 0,758) p = 0,005	0,877 (0,819 - 1,650) p = 0,005 p1 = 0,089

На наступному етапі ми порівняли рівень експресії генів *stat1*, *stat6* та *sirt1* між досліджуваними групами. Рівень експресії гена *stat1* достовірно не відрізнявся (Табл. 4.1.7).

При інкубації протягом 3 діб достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* визначений у клітинах, стимульованих IL-4 у осіб з підвищеною масою тіла порівняно з контрольною групою (0,008 (0,005 – 0,009) $2^{-\Delta Ct}$ та 0,003 (0,002 – 0,005) $2^{-\Delta Ct}$ відповідно) (Табл. 4.1.8).

Таблиця 4.1.7

Рівень експресії гена *stat1* в моноцитах/макрофагах
досліджуваних груп (Me (Q1-Q3))

Показники	<i>Stat1</i> , 2 ^{-ΔCt}		
	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10	Особи з ожирінням I ступеня n=10
Нестимульовані клітини, 3 доби інкубації	0,098 (0,039 - 0,177)	0,032 (0,022 - 0,102) p = 0,450	0,071 (0,017 - 0,217) p = 0,91 p1 = 0,821
Клітини, стимульовані LPS та γIFN, 3 доби інкубації	0,199 (0,051 - 0,287)	0,046 (0,034 - 0,250) p = 0,496	0,131 (0,029 - 0,330) p = 0,821 p1 = 1,000
Клітини, стимульовані IL-4, 3 доби інкубації	0,121 (0,041 - 0,267)	0,035 (0,029 - 0,154) p = 0,273	0,074 (0,027 - 0,267) p = 0,623 p1 = 0,623
Нестимульовані клітини, 7 діб інкубації	0,092 (0,027 - 0,154)	0,032 (0,021 - 0,077) p = 0,385	0,109 (0,029 - 0,217) p = 0,623 p1 = 0,521
Клітини, стимульовані LPS та γIFN, 7 діб інкубації	0,118 (0,047 - 0,267)	0,056 (0,036 - 0,165) p = 0,521	0,128 (0,031 - 0,250) p = 0,97 p1 = 1,000

Продовження таблиці 4.1.7

Клітини, стимульовані IL-4, 7 діб інкубації	0,189 (0,047 - 0,330)	0,08 (0,047 - 0,217) p = 0,496	0,206 (0,036 - 0,466) p = 0,678 p1 = 0,734
---	--------------------------	--	---

Примітки: тут та далі в таблицях 4.1.8, 4.1.9, 4.1.10:

p – достовірність відмінностей між показниками груп з підвищеною масою тіла, ожирінням I ступеня та осіб з нормальною масою тіла;

p1 – достовірність відмінностей між показниками груп з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

Таблиця 4.1.8

Рівень експресії гена *stat6* в моноцитах/макрофагах
досліджуваних груп (Me (Q1-Q3))

Показники	<i>Stat6</i> , 2 ^{-ΔCt}		
	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10	Особи з ожирінням I ступеня n=10
Нестимульовані клітини, 3 доби інкубації	0,002 (0,002 - 0,004)	0,004 (0,002 - 0,005) p = 0,227	0,095 (0,083 - 0,117) p = 0,0002 p1 = 0,0002
Клітини, стимульовані LPS та γIFN, 3 доби інкубації	0,005 (0,003 - 0,007)	0,005 (0,003 - 0,007) p = 1,000	0,159 (0,109 - 0,177) p = 0,0002 p1 = 0,0002

Продовження таблиці 4.1.8

Клітини, стимульовані ІЛ-4, 3 доби інкубації	0,003 (0,002 - 0,005)	0,008 (0,005 - 0,009) p = 0,005	0,210 (0,154 - 0,354) p = 0,0002 p1 = 0,0002
Нестимульовані клітини, 7 діб інкубації	0,003 (0,002 - 0,004)	0,005 (0,003 - 0,01) p = 0,597	0,008 (0,006 - 0,041) p = 0,013 p1 = 0,112
Клітини, стимульовані LPS та γ IFN, 7 діб інкубації	0,006 (0,005 - 0,01)	0,007 (0,005 - 0,015) p = 0,706	0,011 (0,008 - 0,072) p = 0,054 p1 = 0,082
Клітини, стимульовані ІЛ-4, 7 діб інкубації	0,004 (0,003 - 0,006)	0,009 (0,008 - 0,027) p = 0,005	0,017 (0,010 - 0,072) p = 0,002 p1 = 0,054

Також визначений достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* у нестимульованих клітинах, макрофагах, стимульованих LPS та γ IFN, та стимульованих ІЛ-4 у осіб з ожирінням у порівнянні з відповідними клітинами осіб з нормальною масою тіла.

При інкубації 7 діб відмічено достовірно вищий рівень експресії гена *stat6* у клітинах осіб з підвищеною масою тіла, стимульованих ІЛ-4 у порівнянні з контрольною групою. У осіб з ожирінням I ступеня експресія гена *stat6* в порівнянні з контрольною групою була достовірно вище у клітинах без стимуляції та у клітинах, стимульованих ІЛ-4 (Табл. 4.1.8).

Експресія гена *sirt1* при інкубації протягом 3 діб у осіб з підвищеною масою тіла перевищувала дані контрольної групи у клітинах без стимуляції, у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 (Табл. 4.1.9).

Таблиця 4.1.9

Рівень експресії гена *sirt1* в моноцитах/макрофагах досліджуваних груп (Me (Q1-Q3))

Показники	<i>Sirt1</i> , $2^{-\Delta Ct}$		
	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10	Особи з ожирінням I ступеня n=10
Нестимульовані клітини, 3 доби інкубації	0,003 (0,002 - 0,005)	0,024 (0,014 - 0,051) p = 0,0002	0,501 (0,203; 0,877) p = 0,0002 p1 = 0,0003
Клітини, стимульовані LPS та γ IFN, 3 доби інкубації	0,003 (0,002 - 0,005)	0,028 (0,019 - 0,054) p = 0,0002	0,559 (0,250 - 1,310) p = 0,0002 p1 = 0,0003
Клітини, стимульовані IL-4, 3 доби інкубації	0,006 (0,006 - 0,007)	0,040 (0,024 - 0,083) p = 0,0003	1,084 (0,574 - 5,650) p = 0,0003 p1 = 0,0003
Нестимульовані клітини, 7 діб інкубації	0,002 (0,002 - 0,003)	0,019 (0,014 - 0,047) p = 0,0002	0,483 (0,287 - 0,662) p = 0,0002 p1 = 0,0002

Продовження таблиці 4.1.9

Клітини, стимульовані LPS та γ IFN, 7 діб інкубації	0,003 (0,002 - 0,004)	0,035 (0,021 - 0,063) p = 0,0002	0,685 (0,435 - 0,758) p = 0,0002 p1 = 0,0002
Клітини, стимульовані IL-4 7 діб інкубації	0,004 (0,003 - 0,005)	0,048 (0,025 - 0,095) p = 0,0002	0,877 (0,819 - 1,650) p = 0,0002 p1 = 0,0002

У клітинах осіб з ожирінням I ступеня експресія гена *sirt1* перевищувала дані контрольної групи у нестимульованих клітинах, стимульованих LPS та γ IFN, та IL-4.

Інкубація клітин осіб з підвищеною масою 7 діб характеризувалась достовірно більш високим рівнем експресії гена *sirt1* в порівнянні з контрольною групою у нестимульованих клітинах, у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN, та IL-4. У клітинах осіб з ожирінням I ступеня експресія гена *sirt1* також була достовірно вище у порівнянні з контрольною групою у нестимульованих клітинах, у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN, IL-4.

Для визначення напрямку поляризації макрофагів розраховано співвідношення рівня експресії генів *stat1* до *stat6* (Табл. 4.1.10).

Визначено, що співвідношення *stat1/stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби у осіб з ожирінням I ступеня достовірно на 97,67% менше, ніж у осіб з нормальною масою, та на 97,17% менше осіб з підвищеною масою.

У осіб з підвищеною масою тіла *stat1/stat6* у клітинах, стимульованих IL-4 достовірно нижче показника клітин групи контролю. Найбільш достовірно низьке співвідношення *stat1/stat6* визначено у клітинах осіб з ожирінням I ступеня, стимульованих IL-4 ($0,51 \pm 0,14$ проти $52,67 \pm 12,59$ групи з нормальною масою та $13,20 \pm 3,58$ осіб з підвищеною масою відповідно).

Таблиця 4.1.10

Співвідношення показників рівня експресії генів *stat1/stat6* ($M \pm m$)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=10	Особи з підвищеною масою тіла n=10	Особи з ожирінням I ступеня n=10
3 доби інкубації			
Співвідношення <i>stat1/stat6</i> , клітини, стимульовані LPS та γ IFN	45,83 \pm 9,28	37,76 \pm 13,72 p = 0,45	1,07 \pm 0,29 p = 0,002 p1 = 0,0003
Співвідношення <i>stat1/stat6</i> , клітини, стимульовані IL-4	52,67 \pm 12,59	13,20 \pm 3,58 p = 0,045	0,51 \pm 0,14 p = 0,0003 p1 = 0,0003
7 діб інкубації			
Співвідношення <i>stat1/stat6</i> , клітини, стимульовані LPS та γ IFN	17,15 \pm 5,40	18,94 \pm 6,69 p = 0,91	10,76 \pm 3,81 p = 0,308 p1 = 0,241
Співвідношення <i>stat1/stat6</i> , клітини, стимульовані IL-4	37,82 \pm 8,87	12,12 \pm 3,71 p = 0,026	14,05 \pm 5,66 p = 0,038 p1 = 0,791

У клітинах, інкубованих 7 діб відмінність величин співвідношення була меншою (Табл. 4.1.10). У осіб з підвищеною масою тіла *stat1/stat6* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 достовірно на 67,95%, а у клітинах групи з ожирінням на 65,50% нижче відповідного співвідношення у клітинах осіб з нормальною масою.

На наступному етапі було досліджено взаємозв'язки рівня експресії гена *sirt1* в динаміці інкубації у осіб з різною масою тіла. Кореляційним аналізом у осіб з нормальною масою тіла визначений позитивний зв'язок високої сили експресії гена *sirt1* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 3 та 7 діб ($r = 0,751$, $p = 0,023$) (Рис. 4.1.1).

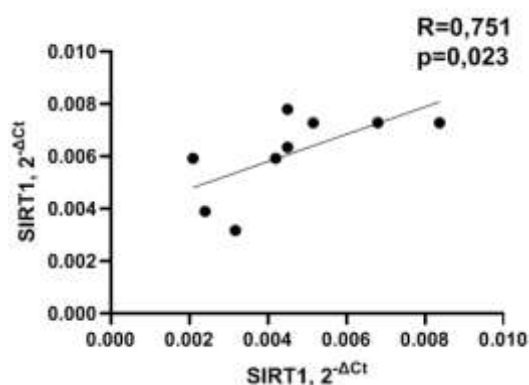


Рисунок 4.1.1. Взаємозв'язки експресії *sirt1* протягом інкубації за умов стимуляції ІЛ-4 3 та 7 діб.

У осіб з підвищеною масою тіла визначений позитивний зв'язок експресії *sirt1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 та 7 діб ($r = 0,733$, $p = 0,020$) (Рис. 4.1.2, А), середньої сили зв'язок експресії *sirt1* у нестимульованих клітинах, 3 доби інкубації та стимульованих ІЛ-4 7 діб ($r = 0,652$, $p = 0,046$) (Рис. 4.1.2, Б) та експресії *sirt1* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 3 та 7 діб ($r = 0,663$, $p = 0,042$) (Рис. 4.1.2, В).

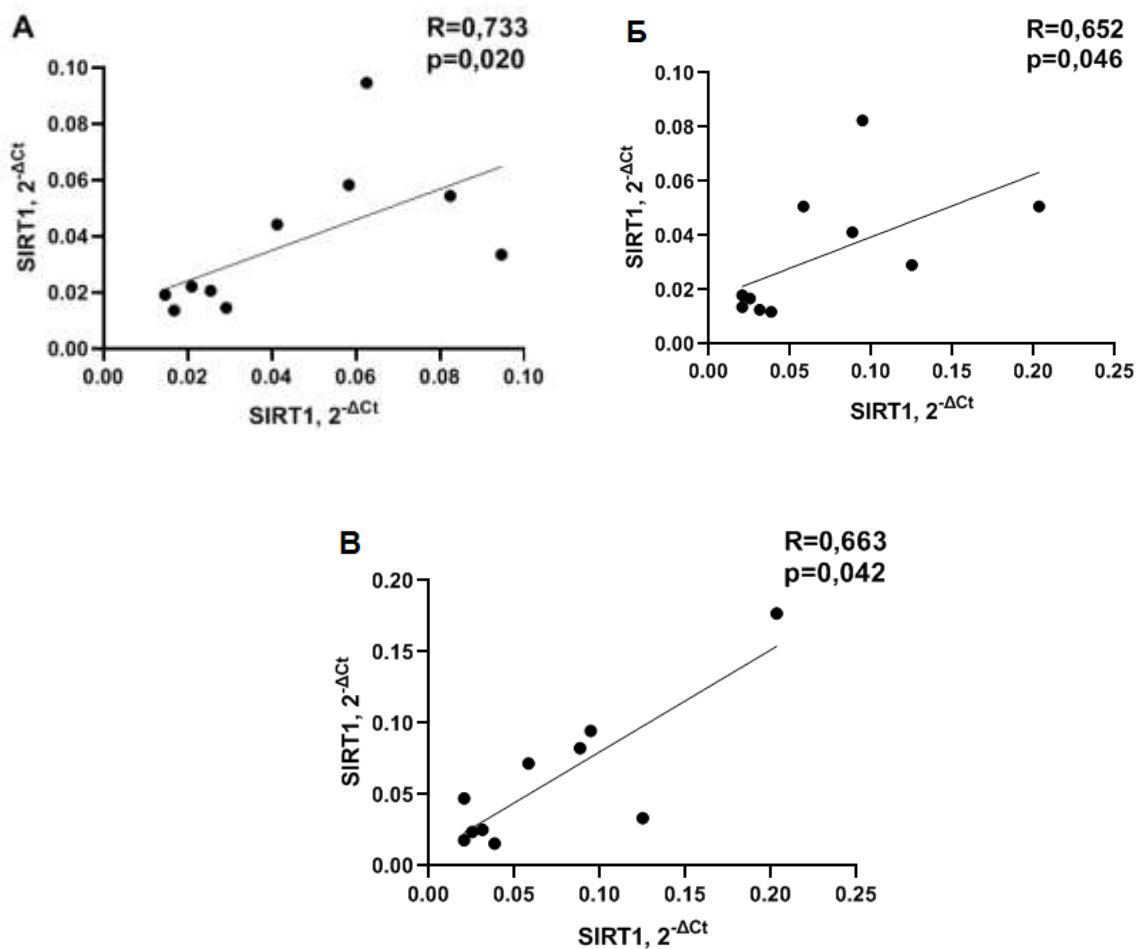


Рисунок 4.1.2. Взаємозв'язки експресії *sirt1* протягом інкубації за умов:
 (А) стимуляції LPS та γ IFN 3 та 7 діб;
 (Б) стимуляції IL-4 7 діб та нестимульованих клітин;
 (В) стимуляції IL-4 3 та 7 діб.

У осіб з ожирінням I ступеня визначені позитивні зв'язки високої сили експресії *sirt1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 та 7 діб ($r = 0,742$, $p = 0,018$) (Рис. 4.1.3, А) та середньої сили у клітинах, стимульованих IL-4 3 та 7 діб ($r = 0,669$, $p = 0,040$) (Рис. 4.1.3, Б).

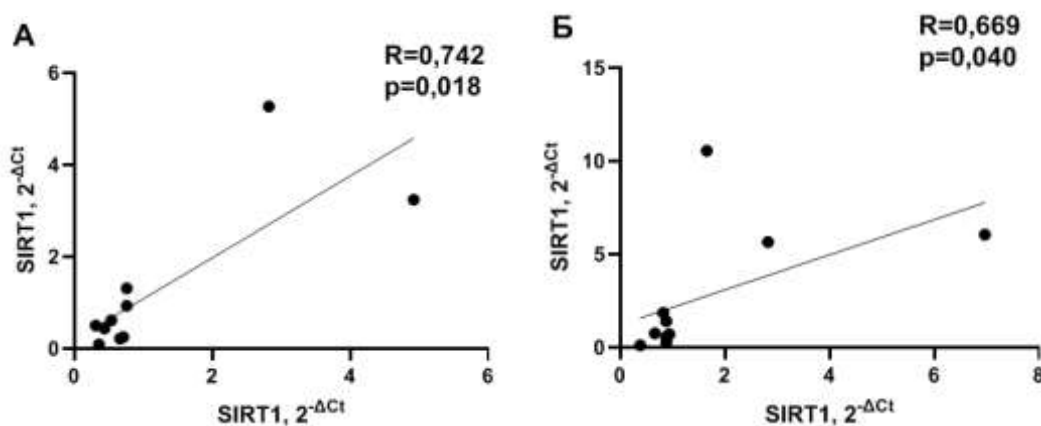


Рисунок 4.1.3. Взаємозв'язки експресії *sirt1* протягом інкубації за умов:
 (А) стимуляції LPS та γ IFN 3 та 7 діб;
 (Б) стимуляції IL-4 3 та 7 діб.

На наступному етапі були визначені зв'язки між показниками експресії *sirt1* та *stat6*.

У осіб з нормальною масою тіла визначений позитивний зв'язок середньої сили експресії гена *sirt1* у клітинах, стимульованих IL-4 7 діб та *stat6* у клітинах, стимульованих IL-4 3 доби ($r = 0,637$, $p = 0,026$) (Рис. 4.1.4).

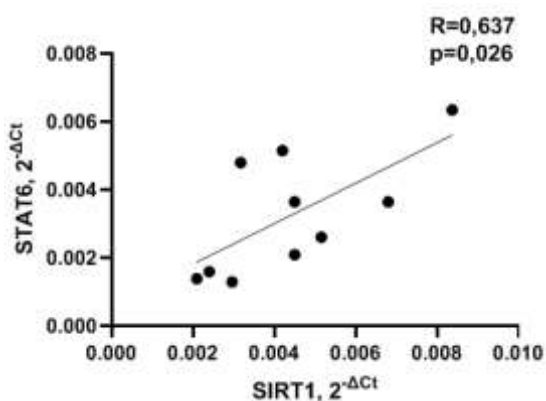


Рисунок 4.1.4. Взаємозв'язок експресії *sirt1* та *stat6* протягом інкубації за умов стимуляції IL-4 протягом 3 та 7 діб.

У осіб з підвищеною масою сформовані позитивні кореляційні зв'язки високої сили між експресією *sirt1* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 7 діб та *stat6* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 3 доби ($r = 0,781$, $p = 0,010$) (Рис. 4.1.5).

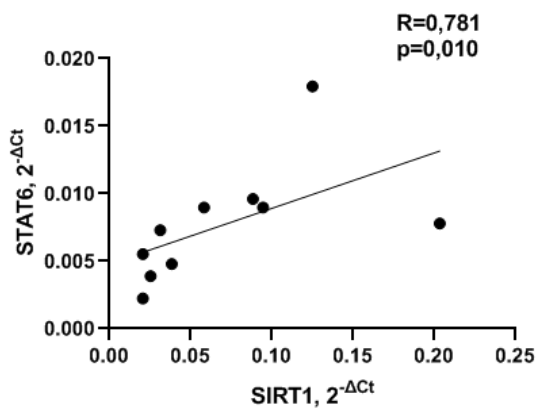


Рисунок 4.1.5. Взаємозв'язок експресії *sirt1* та *stat6* протягом інкубації за умов стимуляції ІЛ-4 протягом 3 та 7 діб.

У осіб з ожирінням I ступеня визначені позитивні зв'язки між експресією *sirt1* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 7 діб та *stat6* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 7 діб ($r = 0,710$, $p = 0,025$) (Рис. 4.1.6).

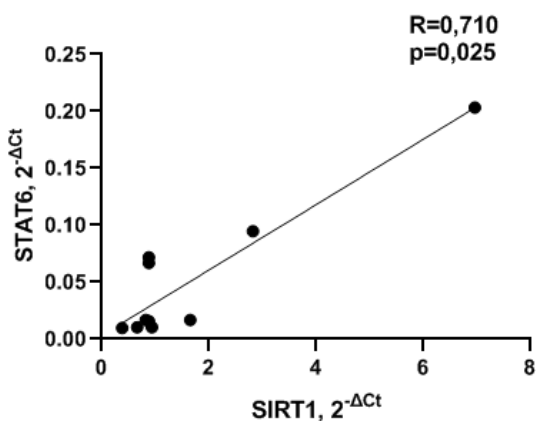


Рисунок 4.1.6. Взаємозв'язок експресії *sirt1* та *stat6* протягом інкубації за умов стимуляції ІЛ-4 протягом 3 та 7 діб.

4.2 Дослідження рівня про- та протизапальних цитокінів та маркерів запалення у осіб досліджуваних груп за умов нормального та підвищеного надходження енергії

На наступному етапі було визначено рівень цитокінів в супернатантах клітин на 7 добу інкубації. У осіб з ожирінням I ступеня в супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN рівень IL-6 був достовірно вищим на 0,12% у порівнянні з нестимульованими клітинами (Табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Рівень IL-6 в супернатантах клітин досліджуваних груп на 7 добу інкубації, пг/мл ($M \pm m$)

Показники	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані IFN γ та LPS	Клітини, стимульовані IL-4
Особи з нормальною масою тіла, n=8	379,75 \pm 7,97	380,18 \pm 7,93 p = 0,263	379,51 \pm 7,86 p = 0,674 p1 = 0,012
Особи з підвищеною масою тіла, n=8	392,47 \pm 0,23	392,88 \pm 0,31 p = 0,161	371,26 \pm 13,73 p = 0,161 p1 = 0,05
Особи з ожирінням I ступеня, n=8	391,95 \pm 0,27	392,88 \pm 0,18 p = 0,012	391,99 \pm 0,35 p = 0,575 p1 = 0,161

Примітки: тут та далі в табл. 4.2.2:

p – достовірність відмінностей рівня IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN, IL-4 та нестимульованих клітин.

p1 – достовірність відмінностей рівня IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих IL-4 та клітин, стимульованих LPS та γ IFN.

Рівень ІЛ-6 в супернатантах клітин, стимульованих ІЛ-4 у осіб з нормальною масою тіла на 0,18%, у осіб з підвищеною масою тіла на 5,5% був достовірно нижчий у порівнянні з клітинами, стимульованими LPS та γ IFN.

При порівнянні між досліджуваними групами визначено, що у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN осіб з ожирінням рівень ІЛ-6 на 3,34% був достовірно вищим за показники осіб з нормальною масою (Рис. 4.2.1).

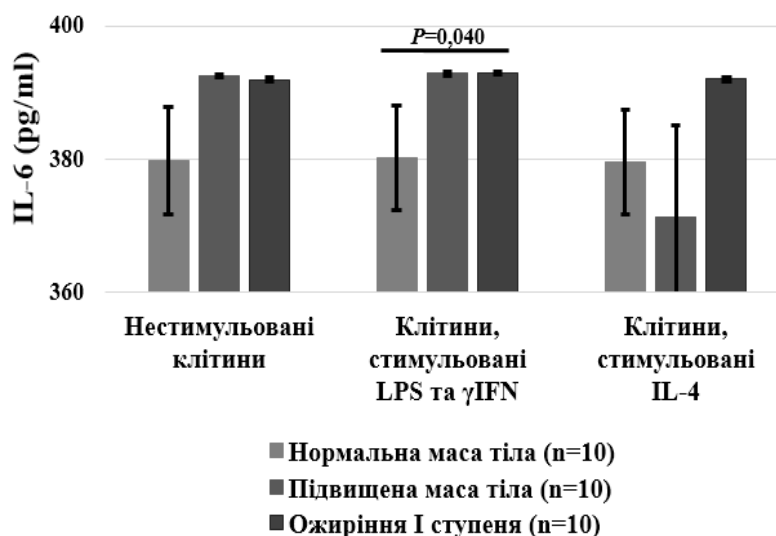


Рисунок 4.2.1. Рівень ІЛ-6 у супернатантах клітин досліджуваних осіб.

Дослідження рівня ІЛ-10 показало наступні результати. У осіб з нормальною масою тіла достовірних відмінностей рівня ІЛ-10 в супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN та ІЛ-4 не відмічено (Табл. 4.2.2.).

У осіб з підвищеною масою тіла рівень ІЛ-10 у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN був у 7,4 рази достовірно вищим показника нестимульованих клітин (Табл. 4.2.2.). У супернатантах клітин, стимульованих ІЛ-4, рівень ІЛ-10 навпаки, був на 27,15% достовірно нижчий за показник нестимульованих клітин та 90,14% за показник клітин, стимульованих LPS та γ IFN.

Таблиця 4.2.2

Рівень ІЛ-10 в супернатантах
клітин досліджуваних груп на 7 добу інкубації, пг/мл ($M \pm m$)

Групи	Нестимульовані клітини	Клітини, стимульовані LPS та γ IFN	Клітини, стимульовані ІЛ-4
Особи з нормальною масою тіла, n=10	378,97 \pm 113,53	716,42 \pm 98,81 p = 0,203	343,72 \pm 119,94 p = 0,189 p1 = 0,075
Особи з підвищеною масою тіла, n=10	105,61 \pm 51,65	780,0 \pm 41,64 p = 0,005	76,94 \pm 33,44 p = 0,05 p1 = 0,005
Особи з ожирінням I ступеня, n=10	161,49 \pm 29,53	864,49 \pm 26,41 p = 0,005	123,21 \pm 21,49 p = 0,169 p1 = 0,005

У осіб з ожирінням I ступеня рівень ІЛ-10 у супернатантах клітин стимульованих LPS та γ IFN був у 5,4 рази достовірно вищим показника нестимульованих клітин. У супернатантах клітин, стимульованих ІЛ-4 рівень ІЛ-10 був на 85,75% достовірно меншим показника клітин, стимульованих LPS та γ IFN.

При дослідженні ІЛ-10 у осіб з підвищеною масою тіла у супернатантах нестимульованих клітин визначений рівень ІЛ-10 був достовірно нижчий на 72,13% показника осіб з нормальною масою тіла (Рис. 4.2.2).

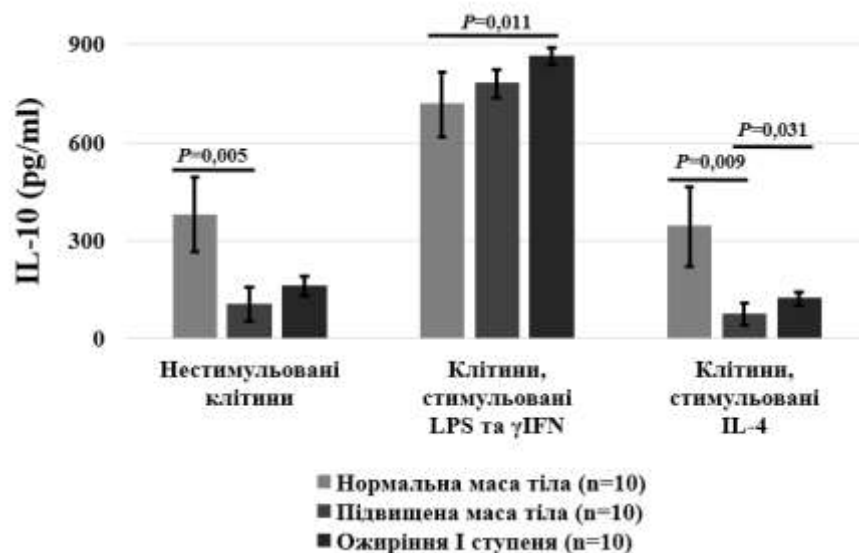


Рисунок 4.2.2. Рівень IL-10 у супернатантах клітин досліджуваних осіб.

В супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN у осіб з ожирінням I ступеня рівень IL-10 на 20,67% був достовірно вищий у порівнянні з відповідним показником групи з нормальною масою.

Рівень IL-10 в супернатантах клітин, стимульованих IL-4 осіб з підвищеною масою на 77,62% достовірно нижчий, ніж у осіб з нормальною масою тіла та на 60,15% нижчий осіб з ожирінням I ступеня.

Надалі визначено рівень vчСРБ та TGF β 1 у сироватці крові досліджуваних осіб. Рівень vчСРБ був достовірно вищим у осіб з ожирінням I ступеня на 370,59% у порівнянні з особами з нормальною масою тіла та на 236,84% у порівнянні з особами з підвищеною масою (Рис. 4.2.3).

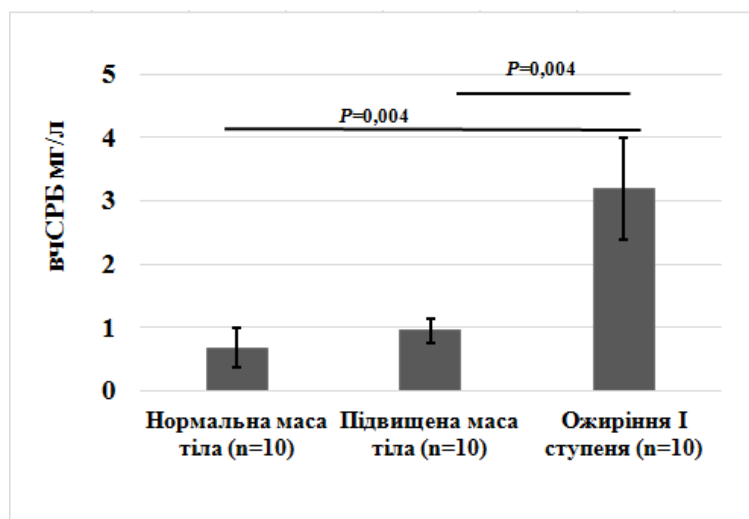


Рисунок 4.2.3. Рівень вЧСРБ у сироватці крові досліджуваних осіб.

Концентрація TGFβ1 у сироватці крові осіб з підвищеною та нормальною масою тіла достовірно не відрізнялась. У осіб з ожирінням рівень TGFβ1 був достовірно вищим на 82,19% у порівнянні із особами з нормальною масою тіла та на 46,36% у порівнянні з особами з підвищеною масою тіла (Рис. 4.2.4).

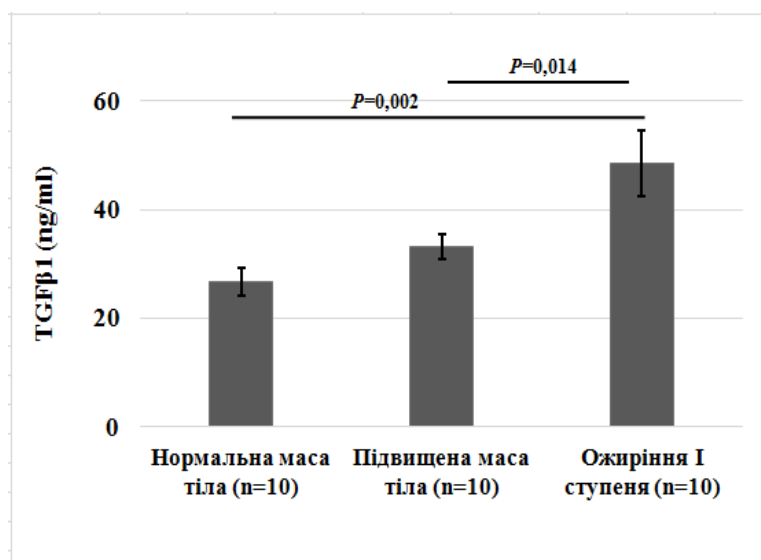


Рисунок 4.2.4. Рівень TGFβ1 у сироватці крові досліджуваних осіб.

Кореляційним аналізом у осіб з ожирінням визначений негативний сильний зв'язок експресії *sirt1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби та IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN ($r = -0,838$, $p = 0,013$) (Рис. 4.2.5).

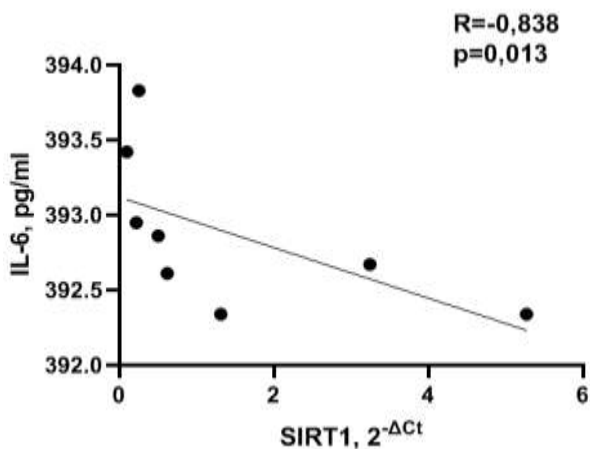


Рисунок 4.2.5. Взаємозв'язок рівня експресії *sirt1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби та IL-6 у супернатанті клітин, стимульованих LPS та γ IFN.

Дослідження зв'язків рівня експресії та сировоткових показників показали наявність у осіб з нормальною масою негативного середньої сили зв'язка експресії *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці ($r = -0,640$, $p = 0,026$) (Рис. 4.2.6).

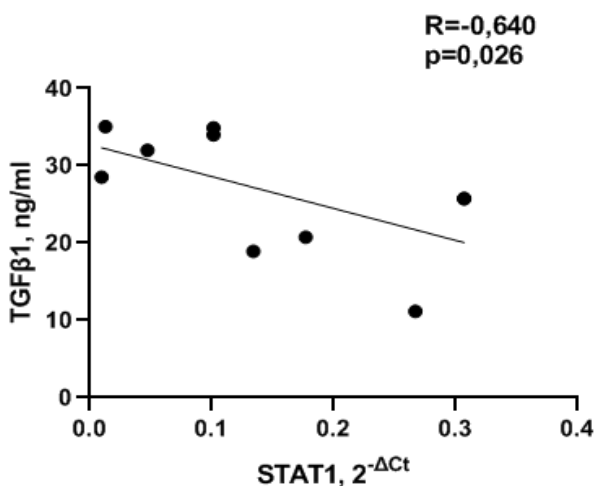


Рисунок 4.2.6. Взаємозв'язок рівня експресії *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці.

В групі з підвищеною масою тіла визначений позитивний зв'язок середньої сили експресії *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби та вчСРБ ($r = 0,673$, $p = 0,039$) (Рис. 4.2.7).

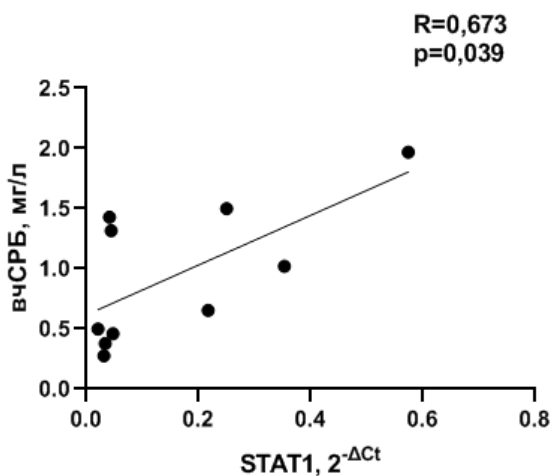


Рисунок 4.2.7. Взаємозв'язок рівня експресії *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби та вчСРБ у сироватці.

У осіб з ожирінням визначений позитивний зв'язок середньої сили експресії *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці ($r = 0,685$, $p = 0,035$) (Рис. 4.2.8).

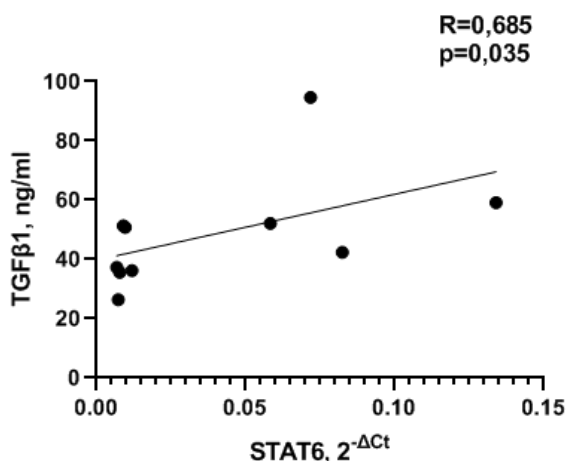


Рисунок 4.2.8. Взаємозв'язок рівня експресії експресії *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці.

Таким чином, отримані нами дані демонструють підвищення рівня експресії гена *sirt1* у макрофагах осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня за

умов стимуляції LPS і γ IFN та IL-4, із найбільшим рівнем при стимуляції IL-4. Збільшений рівень експресії *stat6* у осіб з ожирінням I ступеня за умов стимуляції IL-4. Відмічений підвищений рівень IL-10 при стимуляції клітин LPS та γ IFN, TGF β 1 у осіб з ожирінням I ступеня. Сформовані позитивні та негативні зв'язки між показниками експресії генів, цитокінів, маркерів запалення відповідно до маси тіла.

Матеріали даного розділу оприлюднені в наступних наукових працях:

1. Kolinko L, Shlykova O, Izmailova O, Vesnina L, Kaidashev I. SIRT1 contributes to polarization of peripheral blood monocytes by increasing *stat6* expression in young people with overweight and low-risk obesity. *Georgian Med News*. 2021;4(313):102–112.

2. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості експресії *sirt1* в моноцитах / макрофагах периферичної крові осіб із різною масою тіла. Матеріали XVII Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів; 2021 квіт. 9–11; Львів. Львів: ТОВ «Ромус-поліграф»; 2021, с. 207–208.

3. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості продукції цитокінів моноцитами/макрофагами периферичної крові осіб із різною масою тіла. Матеріали III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»; 2021 трав. 12; Харків. Харків: НФаУ; 2021, с. 95.

4. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Експресія *stat1* та *stat6* в моноцитах / макрофагах молодих осіб із різною масою тіла. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій 140-річчю з дня народження акад. О. О. Богомольця; 2021 трав. 21; Київ. Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2021, с. 110.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Постійне збільшення кількості осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням турбує весь світ – з проблемою стикаються як високо розвинуті країни, так і країни з середнім та низьким рівнем розвитку. На теперішній час ожиріння визнано однією з основних проблем охорони здоров'я у всьому світі. Це поширене метаболічне захворювання, яке характеризується надмірним накопиченням жирової тканини в результаті збільшення споживання нутрієнтів та зміни способу життя [175].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 39% дорослих осіб старше 18 років мають підвищену масу тіла, 13% - ожиріння [176]. Молоді особи можуть бути однією із вразливих категорій населення щодо формування підвищеної маси і ожиріння, враховуючи безліч факторів способу життя, які можуть потенційно впливати на стан здоров'я [177]. Це енергетичний дисбаланс, гіподинамія, значні емоційні навантаження, хронічне недосипання, нерегулярне харчування, неадекватний розподіл добового раціону, наявність шкідливих звичок та ін. [178,179].

Наявність ожиріння у віці 19-26 років призводить до формування проявів цукрового діабету 2 типу у осіб середнього та старшого дорослого віку, що підтверджують довготривалі дослідження великої когорти осіб [180]. Наслідками формування підвищеної маси тіла та ожиріння є розвиток хвороб коронарних артерій, метаболічного синдрому, які призводять до більш високих рівнів смертності від основних захворювань [181,182,183].

Ожиріння сприяє формуванню системного запалення низької інтенсивності, основними учасниками якого стають моноцити/макрофаги [12,66].

Справжня гетерогенність та універсальність цих клітин проявляється швидким фенотипічним та функціональним переключенням у відповідь на сигнали мікрооточення.

Виділяють три шляхи сприяння поляризації: епігенетичні та клітинні шляхи, що продовжують або скорочують розвиток і життєздатність макрофагів, тканинне мікросередовище та зовнішні фактори, такі як продукти мікроорганізмів та цитокіни, що виділяються при запаленні [78].

За різних патофізіологічних умов один і той же сигнальний шлях може брати участь у поляризації M1 або M2 макрофагів. SIRT1 епігенетично перепрограмує запалення шляхом деацетилювання гістонів та факторів транскрипції – NF-κB та AP-1, що призводить до транскрипційної репресії пов'язаних із запаленням генів [184].

SIRT1 може брати участь в альтернативній активації макрофагів. Визначено, що експресія SIRT1 вища в протизапальних макрофагах фенотипу M2, дефіцит SIRT1 координує стимулюючу конверсію макрофагів M1 та пригнічує альтернативну активацію M2 [27].

Саме тому нами було проведено визначення регуляторної ролі SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження поживних речовин.

Для реалізації поставленої мети було послідовно проведено два етапи дослідження. На першому етапі у осіб досліджуваних груп були визначені антропометричні показники, показники функціонального стану серцево-судинної системи та якості життя. Були визначені енергетична цінність харчового раціону, її відповідність потребам в енергії, особливості харчової поведінки. На другому етапі були відібрані по 10 осіб із кожної групи для проведення експериментальної частини з культивуванням моноцитів периферичної крові.

На початку першого етапу дослідження були проведені антропометричні вимірювання з визначенням зросту, маси тіла, ОТ, ОС, розрахунку ІМТ, ОТ/ОС, %ЖМТ.

Відповідно до сучасних рекомендацій скринінг підвищеної маси тіла та ожиріння проводився за показниками ІМТ, беручи за фізіологічну основу показник ІМТ в межах від 18,5 до 24,9 кг/м² та за вимірюванням окружності талії і стегон із оцінкою їх співвідношення [137,185].

Критерієм розподілу на групи осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня слугував розрахунок величини ІМТ. Враховуючи особливості енергетичного метаболізму у осіб чоловічої та жіночої статі групи додатково були розділені за статтю.

Антропометричні дослідження показали достовірно вищі показники маси тіла та ІМТ у осіб обох статей з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$).

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла ОТ була більшою на 16,15%, із ожирінням I ступеня на 32,72%, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). У жінок відповідно різниця даного показника у порівнянні з контрольною групою становила 16,30% у групі з підвищеною масою та 27,86% у осіб із ожирінням I ступеня ($p < 0,05$).

Також достовірно більшим був показник ОС у осіб чоловічої та жіночої статі з підвищеною масою тіла та ожирінням порівняно з контрольними групами. Співвідношення ОТ/ОС було на 10,13% вищим у чоловіків з ожирінням I ступеня в порівнянні з особами контрольної групи ($p < 0,05$).

Клінічне значення ОТ співставимо із товщиною жирової тканини, що визначається іншими методами. Марковою Т.Н. та співавт. (2013) були визначені кореляційні зв'язки показника ОТ, товщини підшкірного і вісцерального жиру з компонентами метаболічного синдрому та показано, що значуще збільшення обсягу жирової тканини і розвиток метаболічних порушень відбувається вже при підвищеній масі, що робить цей стан близьким до ожиріння [186].

Визначення відсотку жирової маси тіла було проведено за сумою трьох складок S3.

Оптимальний відсоток жирової маси тіла у чоловіків становить від 14 до 20%, у жінок від 20 до 28% [135]. Подібні результати отримані нами у осіб обох статей з ІМТ 18,5 – 24,99 кг/м².

У осіб чоловічої та жіночої статі з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня відсоток жирової маси був значно більший, ніж у групі контролю, зокрема, у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня даний показник

перевищував дані осіб з нормальною масою на 112,77%, у осіб жіночої статі - на 74,57% ($p < 0,05$).

Молодий вік - період становлення людини як особистості. Але вже у цей віковий період студентства у осіб, об'єднаних віковими межами, можна спостерігати зміни якості життя [187].

Дослідження свідчать, що високий рівень інтелектуального навантаження, різка зміна способу життя, потреба у формуванні міжособистісних відносин поза межами сім'ї, необхідність адаптації до нових умов можуть мати наслідки для загального стану здоров'я [172,188]. Особливо це стосується осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням, які погіршують самопочуття, знижують фізичний та психоемоційний стан, впливають на якість життя [189].

Нами отримані дані зміни певних показників якості життя у осіб з підвищеною масою тіла та зниження рівня всіх показників у осіб з ожирінням I ступеня обох статей.

У осіб з підвищеною масою тіла чоловічої статі достовірно знижені показники фізичного функціонування та життєздатності порівняно з особами контрольної групи. У осіб з ожирінням I ступеня вірогідно зменшені всі показники якості життя, аналіз яких свідчить, що із розвитком ожиріння у молодих чоловіків визначається погіршення їх фізичного та психічного самопочуття та соціального функціонування.

У жінок з підвищеною масою тіла відмічено достовірне зниження цілої низки показників - фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, що обумовлене фізичним навантаженням, життєздатності, рольового функціонування, пов'язаного з емоційним станом та психічного здоров'я, що підтверджене загальним психічним компонентом.

Порівняння показників якості життя у осіб з нормальною масою тіла та ожирінням обох статей показало значне зниження практично всіх показників. Зокрема, зниження показника фізичного функціонування та рольового фізичного функціонування у осіб чоловічої та жіночої статі відносно осіб групи контролю, що може свідчити про певну обмеженість в буденній рольовій діяльності, у

виконанні або не виконанні буденної роботи внаслідок стану здоров'я, що більше виражене у чоловіків [171].

Дані показників шкали болю, які є суб'єктивними, свідчать про вплив та обмеження активності у повсякденній діяльності у осіб з ожирінням I ступеня. На думку обстежених, больові відчуття інколи можуть заважати їм у буденній діяльності. Також достовірно знижені показники загального здоров'я.

Суб'єктивні шкали фізичного, рольового фізичного функціонування, болю та загального здоров'я характеризують загальний фізичний компонент здоров'я, який виявився достатньо низьким у чоловіків та жінок групи контролю – відповідно $56,58 \pm 1,23$ та $54,82 \pm 1,03$ балів.

Слід відмітити, що даний показник у чоловіків з ожирінням був ще нижчим на відміну від осіб жіночої статі цієї ж групи. Подібні результати отримали Tsai A.G. та співавтори (2008), де зниження фізичних параметрів обумовлене збільшенням маси тіла [190].

Психічний компонент здоров'я впливає на мотивацію до здорового способу життя, особисту відповідальність за саморозвиток і є умовою для покращення фізичного здоров'я [172]. Значне зниження показника життєздатності або життєвої активності визначає, що досліджувані особи з ожирінням не відчувають себе повними сил та енергії, мають відчуття втомленості, зниження життєвої активності.

Показник соціального функціонування визначає задоволеність рівнем соціальної активності (спілкуванням, проведенням часу з друзями, родиною, сусідами, в колективі) і відображає ступінь впливу фізичного або емоційного стану на соціальну активність. У осіб контрольної групи обох статей показник соціального функціонування на високому рівні, що може свідчити про достатньо високий рівень їх соціальної активності. В групі осіб з ожирінням відмічене достовірне зниження даного показника у чоловіків на 28,33%, у жінок на 14,82% у порівнянні з особами групи контролю ($p < 0,05$), що свідчить про певні обмеження соціальних контактів, які можуть бути пов'язані не тільки з фізичним станом осіб, а також із емоційним.

Дійсно, у осіб з ожирінням нами були отримані достовірно нижчі показники рольового емоційного функціонування, що свідчить про певне погіршення емоційного стану, психічного здоров'я, яке характеризує настрій, емоції щастя, спокою та показника психічного компонента здоров'я.

Показник психічного компонента здоров'я у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня вірогідно знижувався на 18,16%, у жінок з ожирінням на 19,56% в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Низькі значення показника психічного компоненту здоров'я, які в цілому надають можливість зробити висновок про незадоволеність студентської молоді якістю життя були отримані і в інших дослідженнях [191].

Кореляційним аналізом визначені взаємозв'язки між антропометричними показниками та показниками якості життя. У чоловіків контрольної групи відмічено формування позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між МН та ІМТ, ОТ, між показником психічного компоненту здоров'я та ОТ, що свідчить про вплив антропометричних показників на емоційний настрій, можливі прояви депресії, тривоги. У жінок контрольної групи спостерігалось формування негативного кореляційного зв'язку середньої сили між GH та ОТ та позитивного між SF та S3.

Більша кількість кореляційних зв'язків між показниками якості життя та антропометрії визначена у чоловіків з підвищеною масою тіла. Позитивні кореляційні зв'язки середньої сили спостерігались між показником маси тіла і ВР, RE, психічним компонентом здоров'я. Негативні кореляційні зв'язки середньої сили визначені між фізичним компонентом здоров'я і S3, %ЖМТ. Дані свідчать про негативний вплив збільшення відсотку жирової маси тіла на загальний фізичний стан досліджуваних осіб, їх толерантність до фізичних навантажень. У жінок з підвищеною масою тіла відмічені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між показником психічного компоненту здоров'я та ІМТ, ОС, МН та ОС, що свідчить про більш емоційну реакцію жінок на зовнішній вигляд.

У той же час у жінок із ожирінням визначено формування негативних кореляційних зв'язків між показниками ОС та GH, фізичного компоненту здоров'я, показника ІМТ та обхвату талії з VT. Спостерігався негативний зв'язок середньої сили між ІМТ та SF. На думку da Silva W.R. зі співав. (2018), чим

менша стурбованість жінки формами свого тіла і чим менша незадоволеність чоловіком загального вигляду свого тіла, тим краща якість життя і навпаки, чим вища стурбованість або незадоволеність, тим нижча якість життя [192].

Отримані нами дані свідчать, що збільшення маси тіла призводить до прогресивного погіршення якості життя як з боку фізичного, так і емоційного функціонування особистості та потребує додаткової уваги та індивідуального підходу до корекції збільшеної маси тіла.

Часте споживання висококалорійної їжі, продуктів, що пройшли технологічну обробку і багаті на жири та цукор, сприяє збільшенню маси тіла і може підвищити ризик формування серцево-судинної патології [193].

Надлишок жирової тканини пов'язаний із збільшенням серцево-судинного ризику та швидким формуванням серцево-судинних захворювань [194]. Починаючи з дитячого та підліткового до дорослого віку підвищена протягом життя маса тіла асоціюється з підвищеним систолічним та діастолічним артеріальним тиском, порушенням частоти серцевих скорочень, розвитком дисліпідемії, підвищенням рівня білків-реактантів гострої фази та інших змін лабораторних показників, що сприяють формуванню хронічного системного запалення низької інтенсивності [195,196].

Враховуючи, що поступове підвищення маси тіла супроводжується змінами з боку серцево-судинної системи, ймовірність їх розвитку та важкість зростає зі збільшенням маси тіла. Частота серцевих скорочень та артеріальний тиск є важливими гемодинамічними показниками роботи серця та одними із основних фізіологічних констант, що відображають поточний стан організму.

За отриманими нами даними, показники серцево-судинної системи, такі, як ЧСС, САТ, ДАТ та СГТ у осіб з ожирінням I ступеня обох статей в стані спокою були достовірно вищими у порівнянні з особами контрольної групи.

Після проби з навантаженням визначено достовірне підвищення рівня ЧСС, САТ та СГТ у осіб чоловічої статі та ЧСС у осіб жіночої статі із підвищеною масою тіла. У осіб з ожирінням обох статей спостерігалось підвищення

показників ЧСС, САТ та СГТ. Також відмічено достовірне підвищення показника ДАТ у осіб жіночої статі та ПТ у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня.

За даними звіту 8-го Спільного національного комітету (JNC8), нормальними систолічними показниками артеріального тиску слід вважати показники нижче 130 мм рт. ст., нормальними діастолічними показниками – нижче 80 мм рт. ст. [197]. У осіб чоловічої статі з ожирінням після навантаження рівень САТ становив $137,19 \pm 4,21$ мм рт. ст..

СГТ як інтегральний показник серцево-судинної системи відображає діяльність організму в цілому та є критерієм скринінгового відбору осіб з ризиком розвитку артеріальної гіпертензії. За нормальні показники вважають 80-90 мм рт. ст., у віці до 45 років середнє значення становить 80 мм рт. ст., з межами коливань 75-92 мм рт. ст. [198,199].

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла величина показника СГТ у спокої становила $96,41 \pm 2,55$ мм рт. ст., з ожирінням – $99,84 \pm 2,01$ мм рт. ст., у осіб жіночої статі з ожирінням – $93,76 \pm 1,42$ мм рт. ст., що є ознакою зростання ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [200].

Підвищення рівня показників функціональної активності серцево-судинної системи у осіб з ожирінням свідчить про залучення симпатичного відділу вегетативної системи. Відомо, що підвищена маса тіла та ожиріння супроводжується комплексом вегетативних зрушень [201], вимагаючи хорошої чутливості барорецепторів [202].

Ожиріння пов'язане з активацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи тканин на рівнях серця, нирок та опорно-рухового апарату [203]. Було показано, що існує прямий взаємозв'язок між активацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи та співвідношенням ОТ/ОС [204], а втрата маси тіла сприятливо впливає на показники артеріального тиску [205].

У осіб з ожирінням визначені сильні зв'язки між підвищенням варіабельності серцевого ритму і збільшенням симпатичної серцевої активності та зниженням парасимпатичної у порівнянні з особами з нормальною масою, слабкі взаємозв'язки ІМТ із серцевими вегетативними маркерами варіабельності

серцевого ритму [201]. Показано, що навіть незначне підвищення показника співвідношення ОТ/ОС свідчить про більший ризик формування серцево-судинних захворювань та летальності, спричиненої серцевими вегетативними змінами.

Надлишок вісцеральної жирової тканини у осіб з надмірною масою тіла є джерелом цитокінів, які, викликаючи імунні реакції, активізують запальні, судинозвужуючі каскади з гіперактивністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи [206,207,208]. Запалення навколо судинної жирової тканини активізує виділення моноцитів/макрофагів, збільшення секреції фактору некрозу пухлин α , γ -інтерферону, інтерлейкіну 6, викликаючи ендотеліальну дисфункцію, що призводить до розвитку стійкої артеріальної гіпертензії [209].

ЧСС, САТ, ДАТ, ПТ та індекс Робінсона відносять до основних показників функціонального стану серцево-судинної системи, які визначають розвиток адаптаційних процесів.

Індекс Робінсона, який є інтегративним показником стану здоров'я та можливостей серцево-судинної системи, характеризує функціональні резерви систолічної роботи серця, рівень енергетичного метаболізму. Чим нижчий показник індексу Робінсона у стані спокою, тим вищі аеробні можливості серцево-судинної системи та рівень здоров'я.

Відповідно до отриманих даних, у осіб з нормальною масою тіла величина ІР у осіб чоловічої статі 71,91 ум. од., жіночої статі – 75,09 ум. од., що свідчить про нормальний стан функціональних резервів серцево-судинної системи. Визначення кореляційних взаємовідносин даного показника показало формування позитивних зв'язків середньої сили із показником співвідношення ОТ/ОС у осіб чоловічої та жіночої статі з нормальною масою тіла.

У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла ІР був достовірно вищим на 13,88% та становив $85,31 \pm 4,0$ ум. од., у осіб з ожирінням І ступеня чоловічої статі на 19,17% ($89,27 \pm 3,74$ ум. од.), жіночої статі з ожирінням І ступеня вищим на 16,90% ($88,22 \pm 4,03$ ум. од.) у порівнянні з особами контрольної групи. Величина даних показників знаходиться в діапазоні 85-94 ум. од., що свідчить про недостатність функціональних можливостей серцево-судинної системи, зниження рівня енергетичного обміну та ефективності роботи серцево-судинної системи.

Взагалі, підвищення маси тіла та розвиток ожиріння відбувається внаслідок дії цілої низки модифікованих факторів, які зумовлені стилем життя сучасної людини та пов'язані із зниженням рівня фізичної активності, збільшенням калорійності спожитої їжі, зміною спектра інфекційних агентів [69]. Впливаючи на людину з дитячого та молодого віку, вони призводять до формування спочатку функціональних, а потім і патологічних змін органів та систем до розвитку важких захворювань.

Енергетичний дисбаланс за умов постійного підвищеного споживання енергії з харчовими продуктами та низьким рівнем її витрат є одним з основних факторів формування підвищеної маси тіла та ожиріння [210].

Енергія, яку отримує людина з їжею, повинна покривати енергетичні витрати за рахунок енергетичної цінності харчових речовин. З урахуванням таких факторів, як вік, стать, маса тіла та зріст, вид діяльності, величина навантаження, калорійність харчового раціону повинна забезпечувати фізіологічну потребу організму в енергетичному балансі.

Добові витрати енергії визначаються на основі основного обміну, фізичної та розумової діяльності, витрат на процеси травлення та засвоєння нутрієнтів.

За нашими даними, фактичне споживання енергії в робочий день у чоловіків з підвищеною масою тіла та осіб обох статей із ожирінням достовірно відрізнялось від рекомендованого добового споживання енергії. У вихідний день особи обох статей із підвищеною масою та ожирінням також отримували більше енергії, ніж потребували відповідно до показників рекомендованого добового споживання.

Надлишок енергії поступово призводить до формування позитивного енергетичного балансу та підвищення маси тіла, коли накопичення жиру відбувається у жирових депо. У групі з підвищеною масою тіла рівень позитивного енергетичного балансу у молодих чоловіків у робочий день становив 16,02%, у вихідний 26,47%, а молодих жінок – 24,46%. У чоловіків з ожирінням I ступеня рівень позитивного енергетичного балансу у робочий день становив

20,09%, у вихідний день 33,92%, у жінок з ожирінням I ступеня у робочий день – 10,48%, у вихідний день – 37,28%.

Слід відзначити особливості харчування. У осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням обох статей харчування було одноманітним, без чітких інтервалів між прийомами їжі. У більшості осіб цих груп останній прийом їжі відбувався занадто пізно, не був дотриманий достатній інтервал між останнім прийомом їжі та сном. Спостерігалось надмірне вживання кави, пиріжків, бутербродів, їжі із Fast food та малої кількості овочів та фруктів. Респонденти споживали їжу, приготовану поза межами дому, у громадських місцях, частіше у робочі дні, деякі особи і у робочі і вихідні.

Для молоді є характерним досить нераціональне харчування та особливості - пізні вечері, надмірне споживання вуглеводів та жирів за рахунок переважно висококалорійних продуктів, що поряд з відсутністю належного рівня знань з нутриціології та іншими факторами сприяють розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння [178,211]. З іншого боку, низька фізична активність, наростаючий вплив гіпокінезії та гіподинамії призводять до зниження моторно-вісцеральних рефлексів, сповільнення обміну речовин. Умови праці, характер трудової діяльності, відсутність сили волі і/або недостатність її виявлення стосовно стримання апетиту, відсутність свідомого ставлення до харчування сприяють розвитку аліментарних порушень [211].

Отримані нами результати свідчать, що енергетична цінність харчового раціону осіб із підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня обох статей достовірно перевищує енергетичну цінність раціону осіб контрольної групи. Визначено формування позитивного енергетичного балансу між рекомендованим добовим споживанням енергії та енергетичної цінністю харчового раціону осіб обох статей із підвищеною масою та ожирінням.

У близько 90% осіб з ожирінням спостерігаються порушення харчової поведінки, що проявляються специфічними поведінковими синдромами, в основі яких знаходиться харчова аддикція, або залежність [212].

Нами було проведено визначення особливостей харчової поведінки за допомогою опитувальників DEBQ та TFEQ-R18. Зміни ХП за даними опитувальника DEBQ спостерігались у 44 (91,67%) чоловіків із 48 опитаних та у 48 (100%) жінок обстежених груп.

За даними опитувальника DEBQ у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня показник обмежувального типу ХП на 35,27% достовірно перевищував показник групи контролю та на 16,67% був більший від нормативних показників (2,8 балів проти 2,4 балів). Показник емоціогенного типу у даній групі був достовірно на 26,03% меншим від даних контрольної групи та на 30,56% меншим від нормативних показників (1,25 балів у порівнянні з 1,8 балів).

Показник обмежувального типу ХП мав підвищений рівень у осіб жіночої статі у всіх групах. У групі осіб з ожирінням I ступеня цей показник достовірно перевищував на 19,86% показник групи контролю.

За даними опитувальника TFEQ-R18 показник когнітивно-обмежувального типу ХП у групі осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня на 21,82% перевищував відповідний показник групи з підвищеною масою тіла ($p < 0,05$). Показник неконтрольованого типу ХП у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня на 18,75% був меншим від показника групи з підвищеною масою тіла ($p < 0,05$).

Показник когнітивно-обмежувального типу ХП у осіб жіночої статі всіх трьох груп перевищував середні значення. У осіб жіночої статі з ожирінням I ступеня даний показник на 20,08% був більшим від показників контрольної групи ($p < 0,05$). Показник неконтрольованого типу ХП у групі осіб жіночої статі з ожирінням I ступеня на 19,2% був нижче відповідного показника контрольної групи жінок ($p < 0,05$).

Відомо, що складовими компонентами харчової поведінки є пошук їжі, звички, емоції, які стосуються їжі, споживання та утилізація харчових речовин. Але інколи харчова поведінка може визначатись особливостями виховання та способом реагування на зовнішні подразники [213].

Наявність обмежувального типу харчової поведінки характеризується відчуттям постійного стресу у респондентів – почуття голоду, яке виникає в період утримання від харчування, компенсується під час періодів переїдання

інтенсивним набором маси тіла, що призводить до ще більшого стресу. Така «дієтична депресія» проявляється у групах осіб чоловічої та жіночої статі, особливо виражена у осіб з підвищеною масою та ожирінням.

При наявності екстернального типу порушень ХП проявляється підвищена чутливість до зовнішніх подразників - вигляду накритого столу, реклами харчових продуктів та напоїв, людей, які споживають їжу, що відмічали під час опитування особи з підвищеною масою та ожирінням I ступеня обох статей. Звичним явищем стає переїдання «за компанію», часті перекуси на вулицях або інших громадських місцях, несвідомий прийом їжі незалежно від останнього прийому [214].

Емоціогенний тип порушення ХП формується як відповідь на переважно негативні емоції та стресорні фактори, яка дає можливість відволіктись від їх впливу надмірним харчуванням [215].

Такий тип ХП виявлявся у опитаних нами осіб чоловічої та жіночої статі контрольної та дослідних груп. Емоційний дискомфорт, почуття тривоги, поганий настрій, образи, розчарування, які виникають дуже часто у повсякденному житті у осіб з емоційним типом ХП, як правило, полегшуються вживанням висококалорійної їжі.

Прояв такої харчової поведінки навіть на початковому етапі сприяє формуванню ожиріння вже через 6 місяців [215]. Деякі дослідники взагалі виділяють емоційно-поведінкову теорію харчової аддикції, яка є наслідком відсутності межі між відчуттями тривоги, стресу та голоду [216]. За нашими даними, емоційний тип порушень ХП зустрічається з достатньо високою частотою серед осіб чоловічої та жіночої статі в усіх обстежених групах. Подібні результати отримані іншими дослідниками [215].

За даними опитувальника DEBQ обмежувальний тип порушень ХП домінував у осіб чоловічої статі з ожирінням I ступеня та у осіб жіночої статі усіх обстежених груп. Для осіб чоловічої статі провідним типом порушень ХП став екстернальний тип, який переважав у всіх обстежених групах. За даними TFEQ-R18 у осіб контрольної групи обох статей домінував когнітивно-обмежувальний

тип порушень ХП. Також цей тип порушення переважав і в групах осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня обох статей.

Переважає обмежувального типу над іншими типами ХП за даними DEBQ та TFEQ-R18 у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня свідчить про потребу та бажання респондентів контролювати свою власну масу тіла. Подібні результати переважання обмежувального типу порушень ХП у молодих осіб були отримані раніше [191].

Між показниками типів порушень ХП за даними опитувальників DEBQ та TFEQ-R18 та антропометричними показниками визначено формування переважно позитивних кореляційних взаємозв'язків високої та середньої сили у осіб з нормальною масою тіла та негативних кореляційних зв'язків високої та середньої сили у осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня обох статей.

Взагалі, порушення ХП визначені у осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня у осіб обох статей. Результати свідчать, що обмежувальний тип є характерним для осіб обох статей з вже підвищеною масою тіла та ожирінням, а також спостерігається у осіб з нормальною масою тіла, переважно у жінок. За даними опитувальника DEBQ для осіб чоловічої статі у всіх обстежених групах більш вираженим був екстернальний тип порушень ХП. Такий стан харчової поведінки потребує індивідуального підходу до зміни стереотипу харчування у молодих осіб, обов'язкової психологічної корекції, що повинно комбінуватись з іншими компонентами стратегій зниження маси тіла.

Взагалі, отримані нами дані свідчать, що у порівнянні з особами з нормальною масою тіла, досліджувані з підвищеною масою та ожирінням I ступеня мають достовірно вищі антропометричні показники, зміни показників серцево-судинної системи, вегетативної регуляції, зниження якості життя, більшу енергетичну цінність харчового раціону стосовно рекомендованого добового споживання енергії та певні зміни харчової поведінки.

Ожиріння призводить до розвитку хронічного низькоінтенсивного системного запалення, основними факторами якого є підвищення кількості

прозапальної субпопуляції макрофагів у жировій тканині та deregulовані продукція та функціонування гормонів жирової тканини та цитокінів [175,217].

В нормі у жировій тканині макрофаги є одним з основних типів імунних клітин, більшість з них відносяться до «альтернативно активованих» макрофагів 2 типу - M2, співвідношення M2:M1 складає приблизно 4:1 [218].

При ожирінні інфільтрація моноцитами, які диференціюються в макрофаги, посилюється. Це призводить до поляризації з формуванням прозапального фенотипу, розвитку запалення жирової тканини та інсулінорезистентності [12,219].

SIRT1, як ключовий регулятор метаболізму, відповідальний за низку важливих процесів - регуляцію запалення, опосередковану деацетилюванням NF-κB, метаболізму і стресу через Forkhead Box Protein O (FOXO) та ліпідного обміну, опосередковану Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP) [17,93]. Взагалі, SIRT1 регулює активність факторів транскрипції, які є ключовими учасниками запальних процесів.

Враховуючи важливу участь SIRT1 в регуляції запалення на другому етапі дослідження ми визначили, яким чином SIRT1 впливає на процес M1/M2 поляризації моноцитів периферичної крові у молодих осіб в залежності від маси тіла.

Нами був використаний методичний підхід з визначення регуляторної ролі SIRT1 стосовно формування поляризаційного профілю моноцитів периферичної крові опосередковано основними транскрипційними факторами сигнального каскаду STAT1 та STAT6 у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня. Був досліджений рівень експресії даних факторів за умов стимуляції поляризації за M1 або M2 профілем, продукція цитокінів безпосередньо клітинами та їх рівень у сироватці.

За нашими даними рівень експресії гена *sirt1* у клітинах, стимульованих за фенотипом M2 були вищими, ніж показники рівня експресії гена *sirt1* у клітинах, стимульованих за M1 фенотипом усіх досліджуваних груп. Максимальне значення рівня експресії відмічалось у клітинах осіб з ожирінням I ступеня. Також

рівень експресії SIRT1 був достовірно вищим у макрофагах, стимульованих за профілем M2, найбільш високі значення були у клітинах групи осіб з ожирінням.

При порівнянні між групами визначено достовірне зростання рівня експресії гена *sirt1* відповідно до підвищення маси тіла. Експресія *sirt1* була достовірно вище у клітинах осіб з ожирінням > осіб з підвищеною масою тіла > осіб з нормальною масою. Найбільші значення експресії гена *sirt1* визначені у осіб з ожирінням I ступеня у клітинах, стимульованих IL-4.

Слід відзначити, що у клітинах групи осіб з ожирінням I ступеня спостерігались найбільш високі значення показника рівня експресії досліджуваних факторів.

В динаміці інкубації клітин спостерігається приріст рівня експресії, що підтверджується формуванням позитивних високої та середньої сили зв'язків рівня експресії при інкубації 3 та 7 діб. Причому у осіб з нормальною масою тіла у клітинах, стимульованих IL-4 3 та 7 діб, а у осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня також і у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN.

Зміни рівня експресії *sirt1* визначені при ряді захворювань, зокрема, при ожирінні та діабеті більш поширеним було зниження рівня *sirt1* [220,221].

Враховуючи залежність діяльності SIRT1 від нутрієнтного статусу, зокрема під час голоду та обмеження калорій [222], відмічено, що схуднення при обмеженні раціону і фізичному навантаженні у пацієнтів з надлишковою масою тіла супроводжується підвищенням експресії *sirt1* у мононуклеарних клітинах периферичної крові [223].

Досліджуваний нами STAT6 є ключовим фактором транскрипції IL-4/IL-13 поляризації за фенотипом M2. За даними Palma A. та співав. (2018), у присутності IL-4 відбувається швидка експресія головних регуляторів M2a (STAT6, PPAR γ і Jumonji Domain-Containing Protein D3 (JMJD3)), продукція IL-10 на фоні повільного зниження продукції IL-12 [110].

За нашими даними рівень експресії гена *stat6* був максимально виражений у осіб з нормальною масою при стимуляції LPS та γ IFN, у осіб з підвищеною масою та ожирінням – при стимуляції IL-4. При порівнянні між групами достовірно

вищий рівень експресії *stat6* визначений у осіб з ожирінням у нестимульованих клітинах і в макрофагах, стимульованих за профілем M1 та M2 3 доби та M2 7 діб. Достовірних відмінностей експресії *stat1* між групами з різною масою тіла не визначено.

Слід відзначити, що найбільший рівень зростання експресії *stat6*, як і *sirt1* спостерігався у макрофагах, стимульованих IL-4. Між експресією *sirt1* та *stat6* визначені позитивні високої та середньої сили зв'язки для клітин, стимульованих IL-4, що підтверджує регуляторний вплив SIRT1 та сприяння поляризації в напрямку формування M2 фенотипу моноцитами периферичної крові осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

Між STAT6 та STAT1 встановлений антагонізм, який був описаний для поляризації клітин Th1 та Th2 за допомогою γ IFN та IL-4 відповідно [119,123]. Взаємно антагоністичні стосунки пов'язують транскрипційні фактори NF- κ B і STAT6 та STAT1 і STAT6, таким чином, що протизапальний фактор STAT6 сприяє пригніченню прозапального транскрипційного фактора STAT1 і NF- κ B [224].

Розрахунок співвідношення показників експресії *stat1/stat6* для оцінки взаємовідносин між про- та протизапальними сигнальними шляхами показав, що навіть за умов некритичного збільшення маси тіла величина співвідношення зменшується, що свідчить про перерозподіл поляризації у бік протизапального фенотипу. Найнижчі значення співвідношення показників *stat1/stat6* визначені у клітинах осіб з ожирінням I ступеня, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4 протягом 3 діб. Також величина *stat1/stat6* у клітинах осіб з ожирінням, стимульованих IL-4 протягом 7 діб була достовірно нижче, ніж у осіб з нормальною масою.

Таким чином, за отриманими даними SIRT1 сприяє M2 поляризації моноцитів периферичної крові у бік протизапального фенотипу у молодих осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня опосередковано підсиленням експресії гена *stat6*. Про спрямування поляризації у бік протизапального фенотипу свідчить зменшення величини співвідношення *stat1/stat6* та формування

кореляційних зв'язків між експресією *sirt1* та *stat6* для клітин, стимульованих LPS та γ IFN та IL-4.

Взагалі, поляризація є надзвичайно динамічним процесом, фенотип поляризованих макрофагів може бути змінений за фізіологічних та патологічних умов [225,226]. Досліджувані нами особи з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня знаходяться в стані позитивного енергетичного балансу завдяки підвищеному надходженню нутрієнтів та енергетичної цінності харчового раціону, які не відповідають потребам. Такий стан супроводжується поступовим розвитком запальної реакції з боку жирової тканини.

Регуляція поляризації макрофагів опосередкована скоординованою дією модуляторів запалення, сигнальних молекул та факторів транскрипції. Деякі фактори транскрипції можуть визначати ідентичність макрофагів та контролювати їх кількість та функції за допомогою індукції та підтримки конкретних програм транскрипції [227].

Канонічна сигналізація IRF/STAT є центральним шляхом модуляції поляризації макрофагів. Активація сигнальних шляхів IRF/STAT за допомогою IFN та сигналів TLR призводить до переключення функції макрофагів у бік фенотипу M1 через STAT1, тоді як активація сигнальних шляхів IRF/STAT через STAT6 за допомогою IL-4 та IL-13 змінює функцію макрофагів у бік фенотипу M2 [32].

Перехід до про- та протизапального стану вимагає різких транскрипційних змін у клітинах із залученням сигнал-регуляційних транскрипційних факторів таких, як STATs, IRFs, NF- κ B, PPAR γ , коактиватора PPAR γ 1 β (PGC-1 β) та інших [107,228,229].

За даними Liu L. та співавторів (2019) SIRT1 може реалізовувати протизапальну роль опосередковано сигнальним шляхом PI3K/Akt/STAT6 та сприяти поляризації M2. Активуючи шлях PI3K/Akt/STAT6, SIRT1 зменшує поляризацію макрофагів у напрямку до фенотипу M1 [230].

Регуляція генів-мішеней PPAR γ STAT6 відбувається шляхом безпосереднього зв'язування з їх регуляторними послідовностями PPRE у

адипоцитах та MacPPRE у макрофагах в дистальній області енхансера *Fabp4*. PPAR γ є ефектором нижче за ієрархією в сигналізації IL-4-STAT6-PPAR γ [231].

PPAR γ реалізує свої дії після димеризації з внутрішньоядерним протеїном - ретиноїд-Х-рецептором (RXR). Вивчення взаємозв'язку між з RXR, PPAR γ і STAT6 показало, що IL-4-опосередкований набір PPAR γ та RXR є повністю залежним від STAT6, але PPAR γ є головним компонентом у продовженні цистрому RXR. Після поляризації STAT6 індукує рівень PPAR γ , залучаючи таким чином RXR до мотивів DR1 у геномі [232].

Аналіз даних літератури свідчить, що активатори PPARs інгібують активацію генів запальної відповіді (IL-2, IL-6, IL-8, TNF α та металопротеази), негативно впливаючи на сигнальні шляхи NF- κ B, STAT та AP-1 [233].

За даними Nancy R. Gough (2010) показані протилежні ліганд-незалежні та ліганд-залежні функції для PPAR γ у регулюванні експресії генів-мішеней NF- κ B. PPAR γ виконує подвійну функцію у запальній сигналізації: нелігандований PPAR γ сприяє зв'язуванню NF- κ B з промоторами генів-мішеней (прозапальних), а зв'язаний агоністами PPAR γ інгібуює це зв'язування NF- κ B (протизапальний) [234].

PPAR γ регулює активність NF- κ B у макрофагах за допомогою молекулярного механізму, що включає взаємодію між PPAR γ та NF- κ B опосередковано NCoR (nuclear receptor co-repressor)/HDAC3 (histone deacetylase-3). Фрагмент PIAS1-N (інгібітор білка активованого STAT1, protein inhibitor of activated STAT1) переважно пригнічує PPAR γ -залежну трансрепресію промотору *iNOS* у макрофагах [235].

Слід відзначити, що фактори транскрипції, рецептори, цитозольні ферменти, функціонально віддалені гени, що контролюють процес поляризації, серед інших, можуть бути регуляторами і сприяти налаштуванню та визначенню профіля поляризації макрофагів.

Ефект впливу гену *sirt1*, що бере участь у контролі шляхів поляризації, показує, що програми активації не є сталими з унікальним блоком елементів, а змінюються відповідно до умов, у даному випадку це збільшення маси тіла та формування ожиріння.

Достовірно вищий рівень експресії гену *sirt1* у нестимульованих клітинах, за умов стимуляції та її приріст під час інкубації свідчить про можливе прекодиціювання моноцитів периферичної крові в бік формування протизапального фенотипу.

Можливий механізм реалізації регуляторної ролі SIRT1 з активацією сигнального шляху STAT6 функціонує опосередковано впливом на PPAR γ та його взаємодії з фактором транскрипції NF- κ B. Можливі шляхи впливу SIRT1 на компоненти сигнальних шляхів поляризації представлені на Рис. 5.1.

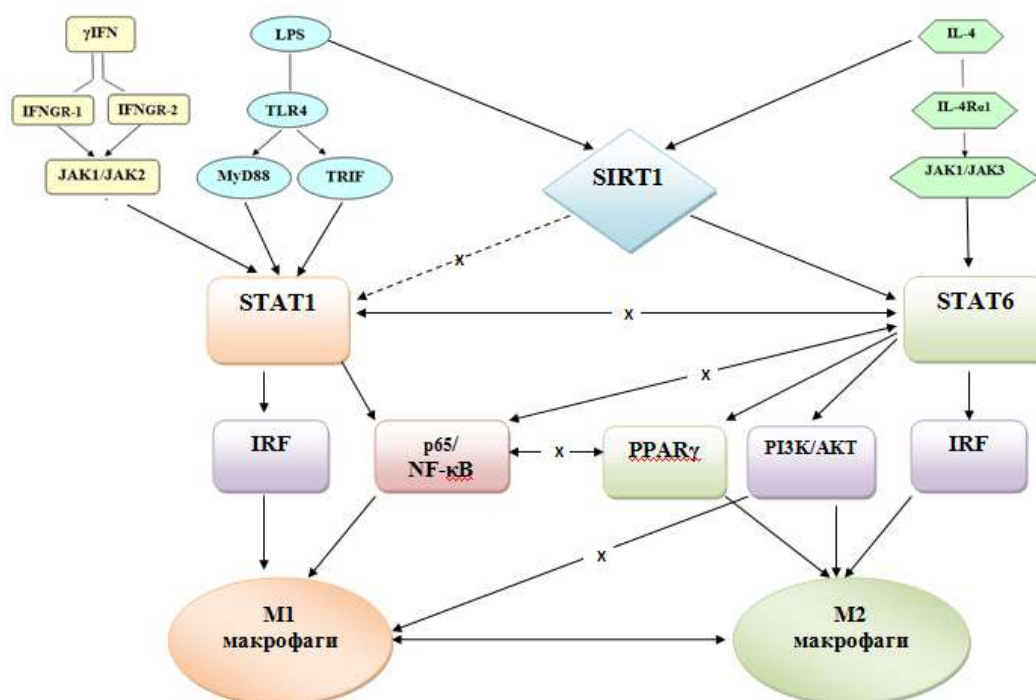


Рис. 5.1. Можливі шляхи впливу SIRT1 на компоненти сигнальних шляхів при поляризації макрофагів за M1 та M2 фенотипами.

Для підтвердження формування відповідного профілю поляризації були визначені рівні про- та протизапальних цитокінів. Підвищення маси тіла супроводжується збільшенням розміру та/або кількості адипоцитів, що супроводжується збільшенням продукції та появою більш високих концентрацій цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α [236].

Цитокіни виконують багато функцій, включаючи регуляцію метаболізму глюкози та ліпідів, енергетичний баланс, а також регуляцію та опосередкування деяких функцій імунної системи [237,238].

За нашими даними у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN осіб з ожирінням рівень IL-6 був достовірно вищим за показники осіб з нормальною масою. Кореляційним аналізом показаний негативний зв'язок секреції IL-6 та експресії SIRT1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN ($r = -0,838$, $p = 0,013$).

За даними Smith T.D. та співав. (2016), 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 [239].

За думкою Alrdahe S. та співавторів (2019), секреція IL-6 моноцитами, стимульованими γ IFN та LPS протягом 7 діб у осіб із цукровим діабетом 2 типу відповідає посиленню прозапального фенотипу M1 макрофагів у порівнянні із здоровими особами. Збільшення у 2 рази рівня IL-6 характеризує стійкість запального процесу, патогенез захворювання та резистентність до інсуліну та може бути результатом аномальної регуляції епігенетичних факторів [240].

IL-10 є важливим протизапальним цитокіном, що продукується Т-клітинами та активованими моноцитами/макрофагами [241]. Показано підвищення рівня IL-10 у клітинах, стимульованих за M2 фенотипом [239].

За нашими даними отримано достовірне збільшення рівня IL-10 у супернатантах клітин, стимульованих LPS та γ IFN у осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з групою з нормальною масою та зниження в супернатантах клітин, стимульованих IL-4 у осіб з підвищеною масою у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

У макрофагах, стимульованих LPS виявлено супресивну активність IL-10, модуляцію метаболічного перепрограмування макрофагів після активації TLR4. IL-10 переважно зменшував поглинання глюкози та гліколіз, сприяючи переходу до окисного фосфорилування, пригнічував гени-мішені NF- κ B та сприяв активності M2 макрофагів жирової тканини [242].

Для виявлення ознак хронічного системного запалення у досліджуваних осіб нами було проведено визначення рівня сироваткових вчСРБ та TGF β 1.

СРБ є білком гострої фази, який бере участь у імунній відповіді, його рівень збільшується при пошкодженні тканин, ожирінні, серцево-судинних захворюваннях, інсульті, інфекціях та запаленнях.

Рівень вчСРБ позитивно корелює зі збільшенням систолічного артеріального тиску та ІМТ. Підвищений рівень вчСРБ є достовірним і незалежним предиктором патологічних змін серцево-судинної системи [243].

Ожиріння є основним фактором, пов'язаним із підвищенням СРБ у осіб з метаболічним синдромом [244]. Показано, що ожиріння може відігравати безпосередню роль у підвищенні рівня вчСРБ у жінок [245].

Рівень СРБ у сироватці крові позитивно корелює із ІМТ [246]. За даними Mahassni S.H., Bashanfar N.O. (2019) у молодих здорових осіб із підвищеною масою тіла та ожирінням за мінімальних змін в імунній системі та крові, спостерігаються зміни СРБ та прозапальних адипокінів [247].

За нашими даними, рівень вчСРБ в сироватці осіб з ожирінням I ступеня достовірно перевищував даний показник у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла, що збігається з даними літератури. Визначений позитивний зв'язок середньої сили між експресією *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та вчСРБ ($r = 0,673$, $p = 0,039$) у осіб з підвищеною масою тіла.

TGF β 1 - поліпептид з потужними імуносупресивними функціями, входить до складу сімейства цитокінів трансформуючого фактору росту β [248,249].

Підвищення рівня TGF β 1 виникає внаслідок інфільтрації та активації макрофагів у жировій тканині. За даними Chielle E.O. та співавт. (2018) підвищення сироваткового TGF β 1 спостерігається у осіб з підвищеною масою тіла, особливо у осіб з ожирінням не залежно від статі [250]. TGF β позитивно корелює із масою тіла та ІМТ у жінок з ожирінням [251].

Рівень сироваткового TGF β 1 позитивно асоціюється з ожирінням у осіб обох статей [252].

Ми отримали подібні дані, відповідно до яких рівень TGF β 1 у сироватці осіб з ожирінням I ступеня достовірно був вищим, ніж у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.

Кореляційний аналіз показав позитивний зв'язок експресії *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці ($r = 0,685$, $p = 0,035$) на противагу негативному зв'язку *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці ($r = -0,640$, $p = 0,026$) у осіб з нормальною масою тіла.

Таким чином, отримані результати свідчать, що в моноцитах периферичної крові осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня SIRT1 реалізує регуляторну роль, опосередковану сигнальним каскадом фактора транскрипції STAT6 зі спрямуванням формування поляризації у бік протизапального фенотипу. Достовірно вищий рівень експресії гену *sirt1* у нестимульованих клітинах, за умов стимуляції та її приріст за термін інкубації свідчить про можливе прекодиціювання моноцитів периферичної крові, яке забезпечує протидію формуванню прозапального фенотипу до рекрутування моноцитів у жирову тканину. Даний вплив відбувається у осіб з підвищеною масою тіла та легким ожирінням, без ознак метаболічної патології за наявності незначних достовірних змін маркерів системного запалення.

Визначення елементів, які беруть участь і впливають на результати сигнальної трансдукції, має важливе значення не тільки для розуміння основних принципів діяльності макрофагів, а також для розробки засобів терапії, опосередкованої моделюванням поляризаційного статусу макрофагів.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і розв'язання актуального наукового завдання, яке полягає у визначенні регуляторної ролі NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 в M1/M2 поляризації моноцитів/макрофагів за фізіологічних умов та за умов підвищеного надходження поживних речовин у осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

1. За даними антропометричних досліджень показники маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС у осіб обох статей з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня та показник ОТ/ОС у осіб чоловічої статі з ожирінням достовірно вище відповідних даних осіб з нормальною масою тіла. У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла %ЖМТ на 76,85%, із ожирінням I ступеня на 112,77% достовірно більше, ніж у групі контролю. У жінок із підвищеною масою тіла даний показник на 56,35%, з ожирінням I ступеня на 74,57% більше, ніж у групі контролю ($p < 0,05$).

2. Після проби з фізичним навантаженням у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла відмічено достовірне збільшення ЧСС на 12,59%, САТ на 8,71%, у осіб з ожирінням I ступеня ЧСС на 14,08%, САТ на 15,83% та ПТ на 27,70% у порівнянні з особами контрольної групи. У осіб жіночої статі з підвищеною масою тіла достовірно збільшувались ЧСС на 14,21%, з ожирінням I ступеня ЧСС на 14,27%, САТ на 11,69% та ДАТ на 13,24% у порівнянні з особами з нормальною масою тіла. Достовірне підвищення величини індексу Робінсона у осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла на 13,88%, у осіб з ожирінням I ступеня чоловічої на 19,17% та жіночої статі на 16,90% у порівнянні з особами з нормальною масою свідчить про розвиток недостатності функціональних можливостей серцево-судинної системи.

3. За даними опитувальника SF-36 визначено зниження якості життя зі збільшенням маси тіла. Особливо значне зниження показників рольового фізичного функціонування, рольового емоційного функціонування та психічного здоров'я спостерігалось у осіб жіночої статі, показників рольового фізичного функціонування, життєздатності та рольового емоційного функціонування у осіб

чоловічої статі ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджуються формуванням достовірних кореляційних зв'язків середньої сили між показниками якості життя та антропометричними показниками.

4. У осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня фактичне споживання енергії перевищувало добові потреби відповідно до рівня основного обміну та коефіцієнту фізичної активності. У осіб чоловічої статі з підвищеною масою тіла енергетична цінність харчового раціону у робочий день на 16,02%, у вихідний день на 26,47%, з ожирінням у робочий день на 20,09%, у вихідний на 33,92% перевищувала показник рекомендованого добового споживання енергії ($p < 0,05$). У жінок з підвищеною масою енергетична цінність харчового раціону у вихідний день перевищувала показник добового споживання енергії на 24,46%, з ожирінням I ступеня у робочий день на 10,48%, у вихідний на 37,28% ($p < 0,05$).

5. Порушення харчової поведінки за опитувальниками DEBQ та TFEQ-R18 спостерігались у осіб усіх досліджуваних груп обох статей. Зокрема, за даними DEBQ у осіб з ожирінням I ступеня чоловічої статі показник обмежувального типу на 35,27%, у осіб жіночої статі на 19,86% перевищував показник групи контролю ($p < 0,05$). Показник емоціогенного типу у осіб з ожирінням I ступеня чоловічої статі був на 26,03% меншим від даних контрольної групи ($p < 0,05$).

6. В досліджах *in vitro* достовірно вищий рівень експресії гена *sirt1* визначений у клітинах, стимульованих IL-4 у осіб усіх досліджуваних груп. Рівень експресії гена *sirt1* збільшувався відповідно до підвищення маси тіла та був достовірно вище у клітинах осіб з ожирінням, ніж у осіб з підвищеною та нормальною масою тіла. Найбільші значення експресії гена *sirt1* визначені у осіб з ожирінням I ступеня у клітинах, стимульованих IL-4 ($1,084 (0,574 - 5,650) 2^{-\Delta Ct}$ та $0,877 (0,819 - 1,650) 2^{-\Delta Ct}$ відповідно при інкубації 3 та 7 діб). Сформовані позитивні зв'язки рівня експресії гена *sirt1* при інкубації 3 та 7 діб у осіб з нормальною масою тіла у клітинах, стимульованих IL-4, у осіб з підвищеною масою та ожирінням I ступеня у клітинах, стимульованих LPS і γ IFN та IL-4.

7. Найвищі значення рівня експресії гена *stat6* виявлені у клітинах осіб з нормальною масою при стимуляції LPS та γ IFN, осіб з підвищеною масою та

ожирінням при стимуляції ІЛ-4. При порівнянні між групами достовірно вищий рівень експресії *stat6* визначений у осіб з ожирінням у нестимульованих клітинах і макрофагах, стимульованих LPS і γ IFN та ІЛ-4 3 доби та ІЛ-4 7 діб. Найбільший рівень зростання експресії *stat6*, як і *sirt1* відбувався за умов стимуляції ІЛ-4. Формування позитивних зв'язків між експресією *sirt1* та *stat6* для клітин, стимульованих ІЛ-4 підтверджує регуляторний вплив SIRT1 та сприяння поляризації в напрямку формування M2 фенотипу моноцитами периферичної крові осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня.

8. Визначено достовірне зниження величини співвідношення *stat1/stat6* відповідно до зростання маси тіла. Співвідношення *stat1/stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 3 доби у осіб з ожирінням I ступеня достовірно на 97,67% менше, ніж у осіб з нормальною масою, та на 97,17% менше осіб з підвищеною масою. Найбільш достовірно низьке співвідношення *stat1/stat6* визначено у клітинах осіб з ожирінням I ступеня, стимульованих ІЛ-4 ($0,51 \pm 0,14$ проти $13,20 \pm 3,58$ осіб з підвищеною масою та $52,67 \pm 12,59$ осіб з нормальною масою тіла). Величина *stat1/stat6* у клітинах, стимульованих ІЛ-4 7 діб осіб з ожирінням I ступеня на 65,50%, осіб із підвищеною масою тіла на 67,95% достовірно нижче показника осіб з нормальною масою.

9. Визначено достовірно вища продукція ІЛ-6 макрофагами, стимульованими LPS та γ IFN осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою та формування негативного зв'язку секреції ІЛ-6 та експресії SIRT1 у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN ($r = -0,838$, $p = 0,013$). Виявлено достовірне збільшення продукції ІЛ-10 клітинами, стимульованими LPS та γ IFN у осіб з ожирінням I ступеня у порівнянні з групою з нормальною масою та зниження клітинами, стимульованими ІЛ-4 у осіб з підвищеною масою у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

10. У сироватці осіб з ожирінням I ступеня визначена достовірно вища концентрація вчСРБ та TGF β 1. Рівень TGF β 1 був достовірно вищим на 82,19% у порівнянні із особами з нормальною масою тіла та на 46,36% у порівнянні з особами з підвищеною масою. Виявлено формування позитивного зв'язку

експресії *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN та вчСРБ у сироватці ($r = 0,673$, $p = 0,039$) у осіб із підвищеною масою тіла; позитивного зв'язку експресії *stat6* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці ($r = 0,685$, $p = 0,035$) у осіб з ожирінням на противагу негативному зв'язку *stat1* у клітинах, стимульованих LPS та γ IFN 7 діб та TGF β 1 у сироватці ($r = -0,640$, $p = 0,026$) у осіб з нормальною масою тіла.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення рівня експресії NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1, факторів транскрипції STAT1 та STAT6 в поляризованих макрофагах периферичної крові у молодих осіб з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням може бути використано в якості раннього діагностичного критерія виявлення процесів прекоondiціювання моноцитів з формуванням про- або протизапального фенотипу.

2. Визначення рівня експресії NAD^+ -залежної деацетилази SIRT1 може бути використане для формування груп ризику розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння у молодих осіб, прогнозування схильності до формування підвищеної маси тіла та ожиріння.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Brüne B, Dehne N, Grossmann N, Jung M, Namgaladze D, Schmid T, von Knethen A, Weigert A. Redox control of inflammation in macrophages. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Aug 20;19(6):595-637. doi: 10.1089/ars.2012.4785.
2. Biswas SK, Mantovani A. Orchestration of metabolism by macrophages. *Cell Metab*. 2012 Apr 4;15(4):432-437. doi: 10.1016/j.cmet.2011.11.013.
3. Монастырская ЕА, Лямина СВ, Малышев ИЮ. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. *Патогенез*. 2008;4(6):31-39.
4. Fraternali A, Brundu S, Magnani M. Polarization and repolarization of macrophages. *J Clin Cell Immunol*. 2015;6:2. doi: 10.4172/2155-9899.1000319.
5. Chen Y, Zhang X. Pivotal regulators of tissue homeostasis and cancer: macrophages. *Exp Hematol Oncol*. 2017;6:23. doi.org/10.1186/s40164-017-0083-4.
6. Liu YC, Zou XB, Chai YF, Yao YM. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2014 May 1;10(5):520-529. doi: 10.7150/ijbs.8879.
7. Chávez-Galán L, Olleros ML, Vesin D, Garcia I. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169(+) and TCR(+) macrophages. *Front Immunol*. 2015 May 26; 6: 263. doi: 10.3389/fimmu.2015.00263.
8. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):445-55. doi: 10.1038/nature12034.
9. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014 Oct 7;5:491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.
10. Mills CD. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages. *Front Immunol*. 2015 May 5;6:212. doi: 10.3389/fimmu.2015.00212.
11. Biswas S, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol*. 2010;11,889–896. doi.org/10.1038/ni.1937.

12. Castoldi A, Naffah de Souza C, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. The Macrophage switch in obesity development. *Front Immunol.* 2016 Jan 5;6:637. doi: 10.3389/fimmu.2015.00637.
13. 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.* 2014 Sep 26;5:470. doi: 10.3389/fimmu.2014.00470.
14. NFS Initiative. WHO Global Database on Body Mass Index (BMI): an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition. *Public Health Nutrition:* 2006 Aug; 9(5):658–660. doi: 10.1079/PHN2006967.
15. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J.* 2007 May 15;404(1):1-13. doi: 10.1042/BJ20070140.
16. Dang W. The controversial world of sirtuins. *Drug Discov Today Technol.* 2014 Jun;12:e9-e17. doi: 10.1016/j.ddtec.2012.08.003.
17. Кайдашев ИП. Сиртуины – универсальные регуляторы клеточных функций. *Biopolymers and Cell.* 2012;28(2):93–102. doi: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000033>.
18. Kupis W, Pałyga J, Tomal E, Niewiadomska E. The role of sirtuins in cellular homeostasis. *J Physiol Biochem.* 2016 Sep;72(3):371-380. doi: 10.1007/s13105-016-0492-6.
19. Jukarainen S, Heinonen S, Rämö JT, Rinnankoski-Tuikka R, Rappou E, Tummers M, et al. Obesity Is Associated With Low NAD(+)/SIRT Pathway Expression in Adipose Tissue of BMI-Discordant Monozygotic Twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):275-83. doi: 10.1210/jc.2015-3095.
20. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature.* 2005 Mar 3;434(7029):113-118. doi: 10.1038/nature03354.
21. Gillum MP, Kotas ME, Erion DM, Kursawe R, Chatterjee P, Nead KT, et al. SirT1 regulates adipose tissue inflammation. *Diabetes.* 2011 Dec;60(12):3235-3245. doi: 10.2337/db11-0616.

22. Hubbard BP, Sinclair DA. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2014 Mar;35(3):146-154. doi: 10.1016/j.tips.2013.12.004.
23. Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med.* 2013 Mar;56:133-171. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.525. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.525.
24. Ou X, Chae HD, Wang RH, Shelley WC, Cooper S, Taylor T, et al. SIRT1 deficiency compromises mouse embryonic stem cell hematopoietic differentiation, and embryonic and adult hematopoiesis in the mouse. *Blood.* 2011 Jan 13;117(2):440-450. doi: 10.1182/blood-2010-03-273011.
25. Yoshizaki T, Schenk S, Imamura T, Babendure JL, Sonoda N, Bae EJ, et al. SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Mar;298(3):E419-428. doi: 10.1152/ajpendo.00417.2009.
26. Imperatore F, Maurizio J, Vargas Aguilar S, Busch CJ, Favret J, Kowenz-Leutz E, Cathou W, Gentek R, Perrin P, Leutz A, Berruyer C, Sieweke MH. SIRT1 regulates macrophage self-renewal. *EMBO J.* 2017 Aug 15;36(16):2353-2372. doi: 10.15252/emj.201695737.
27. Yang Z, Wang X, He Y, Qi L, Yu L, Xue B, Shi H. The full capacity of AICAR to reduce obesity-induced inflammation and insulin resistance requires myeloid SIRT1. *PLoS One.* 2012;7(11):e49935. doi: 10.1371/journal.pone.0049935.
28. Chen X, Lu Y, Zhang Z, Wang J, Yang H, Liu G. Intercellular interplay between Sirt1 signalling and cell metabolism in immune cell biology. *Immunology.* 2015 Aug;145(4):455-67. doi: 10.1111/imm.12473.
29. Kaufmann SH. Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the nobel prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat Immunol.* 2008;9:705–712. doi.org/10.1038/ni0708-705.
30. Buchmann K. Evolution of Innate Immunity: Clues from Invertebrates via Fish to Mammals. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:459. doi:10.3389/fimmu.2014.00459.

31. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014 Mar 3;6:13. doi: 10.12703/P6-13.
32. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012 Mar;122(3):787-795. doi: 10.1172/JCI59643.
33. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24;15:123-147. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718.
34. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, David E, Keren-Shaul H, Merad M, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell.* 2014 Dec 4;159(6):1312-1326. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.018.
35. Charles D. Mills. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease *Critical Reviews™ in Immunology.* 2012;32(06):463-488. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i6.10.
36. Jain S, Amiji M. Macrophage-targeted nanoparticle delivery systems. Multifunctional nanoparticles for drug delivery applications. *Nanostructure science and technology.* 2012;47–83. doi.org/10.1007/978-1-4614-2305-8_4.
37. Chawla A. Control of macrophage activation and function by PPARs. *Circ Res.* 2010 May 28;106(10):1559-69. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.216523.
38. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature reviews Immunology.* 2011;11:723-737. doi:10.1038/nri3073.
39. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011 Jun 15;474(7351):298-306. doi: 10.1038/nature10208.
40. Yona S, Jung S. Monocytes: subsets, origins, fates and functions. *Curr Opin Hematol.* 2010 Jan;17(1):53-9. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283324f80.
41. Patel AA, Zhang Y, Fullerton JN, Boelen L, Rongvaux A, Maini AA, et al. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J Exp Med.* 2017;214:1913–1923. doi: 10.1084/jem.20170355.

42. Xue J, Schmidt SV, Sander J, Draffehn A, Krebs W, Quester I, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity*. 2014;40:274–288. doi: 10.1016/j.immuni.2014.01.006.
43. Davies LC, Taylor PR. Tissue-resident macrophages: then and now. *Immunology*. 2015 Apr;144(4):541-548. doi: 10.1111/imm.12451.
44. Yang J, Zhang L, Yu C, Yang XF, Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res*. 2014 Jan 7;2(1):1. doi: 10.1186/2050-7771-2-1.
45. Grage-Griebenow E, Flad HD, Ernst M. Heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets. *J Leukoc Biol*. 2001 Jan;69(1):11-20.
46. Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, Ochando J, Biswas SK. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nature Immunology*. 2016;17(1):34. doi: 10.1038/ni.3324.
47. Tedesco S, Bolego C, Toniolo A, Nassi A, Fadini GP, Locati M, Cignarella A. Phenotypic activation and pharmacological outcomes of spontaneously differentiated human monocyte-derived macrophages. *Immunobiology*. 2015 May;220(5):545-54. doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.008.
48. Vogel DY, Glim JE, Stavenuiter AW, Breur M, Heijnen P, Amor S, et al. Human macrophage polarization in vitro: maturation and activation methods compared. *Immunobiology*. 2014 Sep;219(9):695-703. doi: 10.1016/j.imbio.2014.05.002/
49. Eligini S, Brioschi M, Fiorelli S, Tremoli E, Banfi C, Colli S. Human monocyte-derived macrophages are heterogeneous: Proteomic profile of different phenotypes. *J Proteomics*. 2015 Jun 21;124:112-123. doi: 10.1016/j.jprot.2015.03.026.
50. Tarique AA, Logan J, Thomas E, Holt PG, Sly PD, Fantino E. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015 Nov;53(5):676-688. doi: 10.1165/rcmb.2015-0012OC.

51. Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. *Immunity*. 2005 Oct;23(4):344-346. doi: 10.1016/j.immuni.2005.10.001.
52. Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med*. 1992 Jul 1;176(1):287-292. doi: 10.1084/jem.176.1.287.
53. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*. 2004 Dec;25(12):677-686. doi: 10.1016/j.it.2004.09.015.
54. Ambarus CA, Krausz S, van Eijk M, Hamann J, Radstake TR, Reedquist KA, et al. Systematic validation of specific phenotypic markers for in vitro polarized human macrophages. *J Immunol Methods*. 2012 Jan 31;375(1-2):196-206. doi: 10.1016/j.jim.2011.10.013.
55. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):14-20. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
56. Fraternali A, Brundu S, Magnani M. Polarization and Repolarization of Macrophages. *J Clin Cell Immunol* 2015;6:2. doi: 10.4172/2155-9899.1000319.
57. Iqbal S, Kumar A. Characterization of in vitro generated human polarized macrophages. *J Clin Cell Immunol*. 2015;6:6. doi: 10.4172/2155-9899.1000380.
58. Verreck FA, de Boer T, Langenberg DM, Hoeve MA, Kramer M, Vaisberg E, et al. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 30;101(13):4560-4565. doi: 10.1073/pnas.0400983101.
59. Goerdts S, Orfanos CE. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells. *Immunity*. 1999 Feb;10(2):137-42. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80014-x.
60. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of

- excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Sep;31(9):1420-1428. doi: 10.1038/sj.ijo.0803632.
- 61.Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages. *Front Immunol*. 2014 Oct 27;5:532. doi: 10.3389/fimmu.2014.00532.
- 62.Edwards JP, Zhang X, Frauwirth KA, Mosser DM. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations. *J Leukoc Biol*. 2006 Dec;80(6):1298-1307. doi: 10.1189/jlb.0406249.
- 63.Dalmas E, Clément K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol*. 2011 Jul;32(7):307-314. doi: 10.1016/j.it.2011.04.008.
- 64.Silva HM, Báfica A, Rodrigues-Luiz GF, Chi J, Santos PDA, Reis BS, et al. Vasculature-associated fat macrophages readily adapt to inflammatory and metabolic challenges. *J Exp Med*. 2019 Apr 1;216(4):786-806. doi: 10.1084/jem.20181049.
- 65.Kratz M, Coats BR, Hisert KB, Hagman D, Mutskov V, Peris E, et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab*. 2014 Oct 7;20(4):614-625. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.010.
- 66.Brykczynska U, Geigges M, Wiedemann SJ, Dror E, Böni-Schnetzler M, Hess Ch et al. Distinct transcriptional responses across tissue-resident macrophages to short-term and long-term metabolic challenge. *Cell Reports*. 2020; 30(5): 1627-1643. doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.005.
- 67.Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:4–12.
- 68.Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*. 2018 Dec;155(4):407-417. doi: 10.1111/imm.13002.

69. Кайдашев ИП. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации. *Український медичний часопис*. 2013;97(5):103-8.
70. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):36-48. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.010.
71. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Aug;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
72. Amano SU, Cohen JL, Vangala P, Tencerova M, Nicoloso SM, Yawe JC, et al. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab*. 2014 Jan 7;19(1):162-171. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.017.
73. Dai L, Bhargava P, Stanya KJ, Alexander RK, Liou YH, Jacobi D, Knudsen NH, Hyde A, Gangl MR, Liu S, Lee CH. Macrophage alternative activation confers protection against lipotoxicity-induced cell death. *Mol Metab*. 2017 Oct;6(10):1186-1197. doi: 10.1016/j.molmet.2017.08.001.
74. Coats BR, Schoenfelt KQ, Barbosa-Lorenzi VC, Peris E, Cui C, Hoffman A, et al. Metabolically Activated Adipose Tissue Macrophages Perform Detrimental and Beneficial Functions during Diet-Induced Obesity. *Cell Rep*. 2017 Sep 26;20(13):3149-3161. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.096.
75. Blaszczak AM, Bernier M, Wright VP, Gebhardt G, Anandani K, Liu J, et al. Obesogenic Memory Maintains Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance. *Immunometabolism*. 2020;2(3):e200023. doi: 10.20900/immunometab20200023.
76. Zheng C, Yang Q, Cao J, Xie N, Liu K, Shou P, et al. Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue during obesity. *Cell Death Dis*. 2016 Mar 31;7(3):e2167. doi: 10.1038/cddis.2016.54.
77. Ji Y, Sun S, Xu A, Bhargava P, Yang L, Lam KS, Gao B, Lee CH, Kersten S, Qi L. Activation of natural killer T cells promotes M2 Macrophage polarization in adipose tissue and improves systemic glucose tolerance via interleukin-4 (IL-

- 4)/STAT6 protein signaling axis in obesity. *J Biol Chem.* 2012 Apr 20;287(17):13561-13571. doi: 10.1074/jbc.M112.350066.
- 78.Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol.* 2017 Feb 10;79:541-566. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339.
- 79.Wang ZA, Hsu W, Liu WR. Role of SIRT1 in epigenetics. *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics.* 2019;29(1):311-329. doi.org/10.1007/978-3-319-55530-0_1.
- 80.Schiedel M, Robaa D, Rumpf T, Sippl W, Jung M. The Current State of NAD⁺-Dependent Histone Deacetylases (Sirtuins) as Novel Therapeutic Targets. *Med Res Rev.* 2018 Jan;38(1):147-200. doi: 10.1002/med.21436.
- 81.Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD(+) Metabolism and the Control of Energy Homeostasis: A Balancing Act between Mitochondria and the Nucleus. *Cell Metab.* 2015 Jul 7;22(1):31-53. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.023.
- 82.Tanno M, Sakamoto J, Miura T, Shimamoto K, Horio Y. Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT1. *J Biol Chem.* Mar 2007; 282(9):6823-6832. doi: 10.1074/jbc.M609554200.
- 83.Flick F, Lüscher B. Regulation of sirtuin function by posttranslational modifications. *Front Pharmacol.* 2012 Feb 28;3:29. doi: 10.3389/fphar.2012.00029.
- 84.Michishita E, Park JY, Burneskis JM, Barrett JC, Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell.* 2005 Oct;16(10):4623-4635. doi: 10.1091/mbc.e05-01-0033.
- 85.North BJ, Marshall BL, Borra MT, Denu JM, Verdin E. The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD⁺-dependent tubulin deacetylase. *Mol Cell.* 2003 Feb;11(2):437-444. doi: 10.1016/s1097-2765(03)00038-8.
- 86.Nijhawan P, Behl T. Role of sirtuins in obesity. *Obesity Medicine.* March 2020;17:100156. doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100156.

87. Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the in vivo evidence. *Cell Metab.* 2018 Mar 6;27(3):529-547. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.011.
88. Ghinis-Hozumi Y, Gonzalez-Gallardo A, Gonzalez-Davalos L, Antaramian A, Villarroya F, Shimada A, et al. Bovine sirtuins: Initial characterization and expression of sirtuins 1 and 3 in liver, muscle, and adipose tissue. *J. Anim. Sci.* 2011. 89 (8): 2529–2536. doi: 10.2527/jas.2010-3476.
89. Vaquero A, Scher M, Lee D, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Reinberg D. Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. *Mol Cell.* 2004 Oct 8;16(1):93-105. doi: 10.1016/j.molcel.2004.08.031.
90. Muth V, Nadaud S, Grummt I, Voit R. Acetylation of TAF(I)68, a subunit of TIF-IB/SL1, activates RNA polymerase I transcription. *EMBO J.* 2001;20:1353–1362. doi: 10.1093/emboj/20.6.1353
91. Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, Finan B, Banks AS, Dietrich MO, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev.* 2012 Jul;92(3):1479-1514. doi: 10.1152/physrev.00022.2011.
92. Hwang JW, Yao H, Caito S, Sundar IK, Rahman I. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence. *Free Radical Biology and Medicine* 2013; 61: 95–110. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.015.
93. Li X. SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2013 Jan;45(1):51-60. doi: 10.1093/abbs/gms108.
94. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012 Mar 7;13(4):225-238. doi: 10.1038/nrm3293.
95. Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. Sirtuins and type 2 diabetes: role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 27;10:187. doi: 10.3389/fendo.2019.00187.
96. Фефелова ЮА, Сергеева ЕЮ, Новикова ЛВ, Климина ГМ. Влияние характера питания на SIRTUIN1-опосредованное изменение

- метаболических процессов. Вопросы питания. 2016;85(4):5-13. doi: 10.24411/0042-8833-2016-00045.
97. Shi Y, Camici GG, Luscher TF. Cardiovascular determinants of life span. *Pflugers Arch*. 2010;459(2):315-324. doi: 10.1007/s00424-009-0727-2.
98. Qiang L, Sample A, Liu H, Wu X, He YY. Epidermal SIRT1 regulates inflammation, cell migration, and wound healing. *Sci Rep*. 2017 Oct 26;7(1):14110. doi: 10.1038/s41598-017-14371-3.
99. Prabhakar PK, Singh K, Kabra D, Gupta J. Natural SIRT1 modifiers as promising therapeutic agents for improving diabetic wound healing. *Phytomedicine*. 2020 May 29;76:153252. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153252.
100. Li T, Garcia-Gomez A, Morante-Palacios O, Ciudad L, Özkaramehmet S, Van Dijck E, Rodríguez-Ubreva J, Vaquero A, Ballestar E. SIRT1/2 orchestrate acquisition of DNA methylation and loss of histone H3 activating marks to prevent premature activation of inflammatory genes in macrophages. *Nucleic Acids Res*. 2020 Jan 24;48(2):665-681. doi: 10.1093/nar/gkz1127.
101. Jia Y, Han S, Li J, Wang H, Liu J, Li N, et al. IRF8 is the target of SIRT1 for the inflammation response in macrophages. *Innate Immun*. 2017 Feb;23(2):188-195. doi: 10.1177/1753425916683751.
102. Hui X, Zhang M, Gu P, Li K, Gao Y, Wu D, et al. Adipocyte SIRT1 controls systemic insulin sensitivity by modulating macrophages in adipose tissue. *EMBO Rep*. 2017 Apr;18(4):645-657. doi: 10.15252/embr.201643184.
103. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Kannookadan S, Ochsenreiter M, Popova A, Yu X, et al. Activation of a TGF-beta-specific multistep gene expression program in mature macrophages requires glucocorticoid-mediated surface expression of TGF-beta receptor II. *J Immunol*. 2008 May 15;180(10):6553-65. doi: 10.4049/jimmunol.180.10.6553.
104. Park SY, Lee SW, Lee SY, Hong KW, Bae SS, Kim K, Kim CD. SIRT1/Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase α Signaling Enhances Macrophage Polarization to an Anti-inflammatory Phenotype in

- Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2017 Sep 15;8:1135. doi: 10.3389/fimmu.2017.01135.
105. Kotas ME, Gorecki MC, Gillum MP. Sirtuin-1 is a nutrient-dependent modulator of inflammation. *Adipocyte.* 2013 Apr 1;2(2):113-118. doi: 10.4161/adip.23437.
106. Li J, Rodriguez JP, Niu F, Pu M, Wang J, Hung LW, et al. Structural basis for DNA recognition by STAT6. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Nov 15;113(46):13015-13020. doi: 10.1073/pnas.1611228113.
107. Platanitis E, Decker T. Regulatory Networks Involving STATs, IRFs, and NFκB in Inflammation. *Front Immunol.* 2018 Nov 13;9:2542. doi: 10.3389/fimmu.2018.02542.
108. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2003 Nov;3(11):900-911. doi: 10.1038/nri1226.
109. Hu X, Herrero C, Li WP, Antoniv TT, Falck-Pedersen E, Koch AE, et al. Sensitization of IFN-gamma Jak-STAT signaling during macrophage activation. *Nature immunology.* 2002. September;3(9):859–866. doi: 10.1038/ni828.
110. Palma A, Jarrah AS, Tieri P, Cesareni G, Castiglione F. Gene Regulatory Network Modeling of Macrophage Differentiation Corroborates the Continuum Hypothesis of Polarization States. *Front Physiol.* 2018 Nov 27;9:1659. doi: 10.3389/fphys.2018.01659.
111. Toledano MB, Leonard WJ. Modulation of transcription factor NF-kappa B binding activity by oxidation-reduction in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:4328–4332. doi: 10.1073/pnas.88.10.4328.
112. Rius-Perez S, Perez S, Marti-Andres P, Monsalve M, Sastre J. Nuclear factor kappa B signaling complexes in acute inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2020;33:145–165. doi: 10.1089/ars.2019.7975.
113. Cheng Y, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Wang Y, Horiuchi H, et al. Sirtuin 1 attenuates oxidative stress via upregulation of superoxide dismutase 2 and catalase in astrocytes. *J Neuroimmunol.* 2014 Apr 15;269(1-2):38-43. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.02.001.

114. Schug TT, Xu Q, Gao H, Peres-da-Silva A, Draper DW, Fessler MB, et al. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress. *Mol Cell Biol*. Oct. 2010;30:4712–4721. doi:10.1128/MCB.00657-10.
115. Yang H, Zhang W, Pan H, Feldser HG, Lainez E, Miller C, et al. SIRT1 activators suppress inflammatory responses through promotion of p65 deacetylation and inhibition of NF- κ B activity. *PLoS One*. 2012;7(9):e46364. doi: 10.1371/journal.pone.0046364.
116. Ishikawa S, Takemitsu H, Habara M, Mori N, Yamamoto I, Arai T. Sirtuin 1 suppresses nuclear factor κ B induced transactivation and pro-inflammatory cytokine expression in cat fibroblast cells. *J Vet Med Sci*. 2016 Jan;77(12):1681-4. doi: 10.1292/jvms.15-0245.
117. Fernandes CA, Fievez L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Bureau F, Vanbever R. Sirtuin inhibition attenuates the production of inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Apr 20;420(4):857-861. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.088.
118. Zhang R, Chen HZ, Liu JJ, Jia YY, Zhang ZQ, Yang RF, et al. SIRT1 suppresses activator protein-1 transcriptional activity and cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *J Biol Chem*. 2010 Mar 5;285(10):7097-7110. doi: 10.1074/jbc.M109.038604.
119. Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol*. 2011 Oct 25;11(11):750-61.
120. Li C, Qu L, Farragher C, Vella A, Zhou B. MicroRNA Regulated Macrophage Activation in Obesity. *J Transl Int Med*. 2019;7(2):46-52. doi: 10.2478/jtim-2019-0011.
121. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:451-483. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532.

122. Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, Ryan JJ, Paul WE. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:701-738. doi: 10.1146/annurev.immunol.17.1.701.
123. Tugal D, Liao X, Jain MK. Transcriptional control of macrophage polarization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jun;33(6):1135-1144. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301453.
124. Lee YJ, Kim BM, Ahn YH, Choi JH, Choi YH, Kang JL. STAT6 Signaling Mediates PPAR γ Activation and Resolution of Acute Sterile Inflammation in Mice. *Cells*. 2021 Feb 26;10(3):501. doi: 10.3390/cells10030501.
125. Han L, Zhou R, Niu J, McNutt MA, Wang P, Tong T. SIRT1 is regulated by a PPAR $\{\gamma\}$ -SIRT1 negative feedback loop associated with senescence. *Nucleic Acids Res*. 2010 Nov;38(21):7458-71. doi: 10.1093/nar/gkq609.
126. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPARgamma. *Cell*. 2005 Dec 16;123(6):993-9. doi: 10.1016/j.cell.2005.11.026.
127. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, Gonzalez FJ, Glass CK. PPARgamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-gamma target genes in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 May 27;100(11):6712-6717. doi: 10.1073/pnas.1031789100.
128. Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado De Oliveira R, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*. 2004 Jun 17;429(6993):771-6. doi: 10.1038/nature02583.
129. Qiang L, Wang L, Kon N, Zhao W, Lee S, Zhang Y, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ . *Cell*. 2012 Aug 3;150(3):620-632. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.027.
130. Fu M, Rao M, Bouras T, Wang C, Wu K, Zhang X, et al. Cyclin D1 inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated adipogenesis through histone deacetylase recruitment. *J Biol Chem*. 2005 Apr 29;280(17):16934-16941. doi: 10.1074/jbc.M500403200.

131. 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*. 2007 Jun 28;447(7148):1116-1120. doi: 10.1038/nature05894.
132. Hoeksema MA, Stöger JL, de Winther MP. Molecular pathways regulating macrophage polarization: implications for atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Jun;14(3):254-63. doi: 10.1007/s11883-012-0240-5.
133. Neele AE, Van den Bossche J, Hoeksema MA, de Winther MP. Epigenetic pathways in macrophages emerge as novel targets in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15;763(Pt A):79-89. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.101.
134. Van den Bossche J, Neele AE, Hoeksema MA, de Winther MP. Macrophage polarization: the epigenetic point of view. *Curr Opin Lipidol*. 2014 Oct;25(5):367-373. doi: 10.1097/MOL.000000000000109.
135. Мартиросов, ЭГ, Николаев ДВ, Руднев СГ. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва: Наука; 2006. 247 с.
136. World Health Organization. Expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004;363(9403):157–163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726171>.
137. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization. Technical Reports Series; 854. Geneva: World Health Organization. 1995;463p. <http://helid.digicollection.org/en/d/Jh0211e>.
138. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
139. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1980;12(3):175-82.
140. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br. J. Nutr*. 1978;40(3):497-504.

141. Смирнова ГА, Кравченко ЕВ, Коновалова ИА. Выбор оптимальных методик для определения статуса питания военнослужащих. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018;63(3):164-168. doi:10.17816/brmma12328.
142. Новикова ВП, Юрьева ВВ. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2014. 143 с.
143. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey: manual & interpretation guide. Quality Metric. Boston, Mass. :Health Assessment Lab; 1993. 2000 p.
144. Яковлюк РМ, Лук'янчук ЮА. Проблеми та досягнення при вимірюванні артеріального тиску. Перспективні технології та прилади. 2014;4:114-118.
145. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. 3-е изд. исправ. и доп. Ленинград: Медицина; 1974. 312 с.
146. Марчик ВІ, Мінжоріна ІЛ. Функціональні проби та індекси в дослідженні фізичного стану людини: методичні рекомендації. Кривий Ріг: КП ДВНЗ «КНУ»; 2016. 64 с.
147. Марчик ВІ. Методи дослідження у фізичному вихованні: методичні рекомендації. Кривий Ріг: КДПУ; 2018. 44 с.
148. Калмикова Ю.С. Методи дослідження і функціональна реабілітація: дослідження фізичного. ХДАФК. Харків; 2014. 104 с.
149. Мартинчик АН, Батурин АК, Феоктистова АИ, Сваховская ИВ. Оценка количества потребляемой пищи методом 24-часового суточного воспроизведения питания. Москва; 1996. 24 с.
150. Мартинчик АН, Батурин АК, Баева ВС. Альбом порций продуктов и блюд. Москва: НИИ питания РАМН; 1995. 64 с.
151. Скурихина ИМ, Тутельяна ВА. Химический состав российских пищевых продуктов. Москва: ДеЛи принт; 2002. 235 с.

152. Зубар НМ, Руть ЮВ, Булгакова МК. Фізіологія харчування: практикум. Київ: «Центр учбової літератури»; 2013. 208 с.
153. 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.* 1990 Feb;51(2):241-7. doi:10.1093/ajcn/51.2.241.
154. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005 May;105(5):775-89. doi:10.1016/j.jada.2005.02.005.
155. Harris Benedict formula for women and men. GottaSport.com. Retrieved on 2011-10-27.
156. Наказ МОЗ України № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії». Офіційний вісник України; 2017. 72 с.
157. Van Strien T, Frijters JE, Bergers G, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *IntJ Eat Disord.* 1986;5(2):295–315.
158. Stunkard AJ, Messiek S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinflation and hunger. *J Psychosom.* 1985;29:71-83.
159. Giannini AJ, Slaby AE. *The Eating Disorders.* Springer - Verlag New York Inc. 1993;17:283-286. doi 10.1007/978-1-4613-8300-0.
160. Jáuregui-Lobera I, García-Cruz P, Carbonero-Carreño R, Magallares A, Ruiz-Prieto I. Psychometric Properties of Spanish Version of the Three-Factor Eating Questionnaire-R18 (Tfeq-Sp) and Its Relationship with Some Eating- and Body Image-Related Variables. *Nutrients.* 2014; 6:5619–5635.
161. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(3):H656-H663. doi:10.1152/ajpheart.00115.2010.

162. Fordham JB, Naqvi AR, Nares S. miR-24 Regulates Macrophage Polarization and Plasticity. *J Clin Cell Immunol*. 2015 Oct;6(5):362. doi: 10.4172/2155-9899.1000362.
163. Martinez FO, Gordon S, Locati M, Mantovani A. Transcriptional Profiling of the Human Monocyte-to-Macrophage Differentiation and Polarization: New Molecules and Patterns of Gene Expression. *J Immunol*. 2006; 177:7303-7311. doi: 10.4049/jimmunol.177.10.7303.
164. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. 4-е изд. Ленинград: Медгиз; 1961. 343 с.
165. Мирошина Е.В., Мищенко Т.А., Ведунова М.В. Определение жизнеспособности клеточных культур. Уч.-метод. пособ. Нижний Новгород: Нижненовг. Госунивер. им. Н.И. Лобачевского; 2015. 21 с.
166. Qu S, Guo Y, Huang ST, Zhu XD. Inhibition of STAT1 sensitizes radioresistant nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2R to radiotherapy. *Oncotarget*. 2017 Jul 29;9(9):8303-8310. doi: 10.18632/oncotarget.19690.
167. 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. *Nov 2018*;1-23. doi.org/10.1101/462895.
168. Mvunta DH, Miyamoto T, Asaka R, Yamada Y, Ando H, Higuchi S, Ida K, Kashima H, Shiozawa T. SIRT1 Regulates the Chemoresistance and Invasiveness of Ovarian Carcinoma Cells. *Transl Oncol*. 2017 Aug;10(4):621-631. doi: 10.1016/j.tranon.2017.05.005.
169. Русакова ДС, Щербак МЮ, Гаппарова КМ, Зайнудинов ЗМ, Ткачев СИ и др. Современные методы оценки состава тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;8:71-81.
170. Эрдес Ш., Эрдес К. Ж. Вопросник sf-36 и использование его при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2003;2:47-52.
171. Фещенко ЮІ, Мостовой ЮМ, Бабійчук ЮВ. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні.

- Досвід застосування у хворих бронхіальної астмою. Український пульмонологічний журнал. 2002;3:9-11.
172. Айварова НГ, Наумова МВ. Актуальные вопросы физиологического здоровья современной студенческой молодежи. Азимут научных исследований: педагогика и физиология. 2017;4(21):266-269.
173. Горобей МП. Проблеми збалансованого харчування студентів. Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. 2011;10:20-22.
174. de Lauzon B, Romon M, Deschamps V, Lafay L, Borys JM, Karlsson J, et al. The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. *J Nutr.* 2004 Sep;134(9):2372-80. doi: 10.1093/jn/134.9.2372.
175. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003 Jan 1;289(1):76-9. doi: 10.1001/jama.289.1.76.
176. World Health Organization. Obesity and Overweight, 2020; 2020. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
177. Stroud C, Walker LR, Davis M, Irwin CE Jr. Investing in the health and well-being of young adults. *J Adolesc Health.* 2015 Feb;56(2):127-9. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.11.012.
178. Тимофійчук ІР, Семененко СБ, Савчук ТП, Піддубна АА, Борейко ЛД, Семененко ВВ. Аналіз харчових раціонів студентів-медиків на основі принципів раціонального харчування. Єдине здоров'я та проблеми харчування України. 2019;1(50):54-8. doi: 10.33273/2663-9726-2019-50-1-54-58.
179. Юшковская О. Причины и особенности возникновения избыточной массы тела у студентов с учетом гендерных различий. Слобожанський науково-спортивний вісник. 2017;1(57):127-131. doi:10.15391/snsv.2017-1.022.

180. Bjerregaard LG, Jensen BW, Ängquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1302-1312. doi: 10.1056/NEJMoa1713231.
181. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine society.* 2018;39(2):79-132. doi: 10.1210/er.2017-00253.
182. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2013;309:71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905.
183. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377:13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
184. Xie J, Zhang X, Zhang L. Negative regulation of inflammation by SIRT1. *Pharmacol Res.* 2013 Jan;67(1):60-7. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.010.
185. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-8. doi: 10.1016/0002-9149(94)90676-9.
186. Маркова ТН, Кичигин ВА, Диомидова ВН, Марков ДС, Петрова ОВ. Оценка объема жировой ткани антропометрическими и лучевыми методами и его связь с компонентами метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2013;35(2):23-27. doi: 10.14341/2071-8713-2013-2.
187. Іваненко ЛМ. Проблеми якості життя студентів. *Вісник прикарпатського університету. Серія: Фізична культура.* 2008;8:11-14.

188. Мелега КП, Дуб ММ, Дуло ОА, Мелега ОО. Якість життя студенток молодших курсів з різним індексом маси тіла. Фізична культура, спорт та здоров'я нації. 2011;12(1):236–241.
189. Ивлева АЯ, Старостина ЕГ. Ожирение - проблема медицинская, а не косметическая. Москва; 2002. 176 с.
190. Tsai AG, Wadden TA, Sarwer DB, Berkowitz RI, Womble LG, Hesson LA, et al. Metabolic syndrome and health-related quality of life in obese individuals seeking weight reduction. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jan;16(1):59-63. doi: 10.1038/oby.2007.8.
191. Шевченко ЮС, Весніна ЛЕ, Кайдашев ІП. Особливості харчового раціону і поведінки у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла. *Фізіологічний журнал*. 2015;61(3):51-8.
192. Silva WRD, Campos JADB, Marôco J. Impact of inherent aspects of body image, eating behavior and perceived health competence on quality of life of university students. *PLoS One*. 2018 Jun 22;13(6):e0199480. doi: 10.1371/journal.pone.0199480.
193. Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. *Global Atlas on cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization, Geneva;2011.3–18 s. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.
194. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care*. 2008;31:1582-1584. doi: 10.2337/dc08-0025.
195. Parsanathan R, Jain SK. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Feb;18(1):10-30. doi: 10.1089/met.2019.0073.
196. Callo Quinte G, Barros F, Gigante DP, de Oliveira IO, Dos Santos Motta JV, Horta BL. Overweight trajectory and cardio metabolic risk factors in young adults. *BMC Pediatr*. 2019 Mar 11;19(1):75. doi: 10.1186/s12887-019-1445-3.

197. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
198. Савицкий НН. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. 3-е изд. исправ. и доп. Ленинград: Медицина; 1974. 312 с.
199. Осипов АС, Прокопьев НЯ, Романова СВ, Дуров АМ, Губин ДГ, Назмутдинова ВИ, Фетисова ЕВ. Среднее динамическое давление у мужчин периода первого зрелого возраста г. Тюмень при лечении кариеса. *Медицинская наука и образование Урала*. 2016;4:106-10.
200. Тихомирова ЛМ, Усольцев АН, Гусев АА. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с умеренно выраженной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 1988;28(3):66-9.
201. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration – a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2017;10:57-64.
202. Martins D, Tareen N, Pan D, Norris K. The relationship between body mass index, blood pressure, and pulse among normotensive and hypertensive participants in the third NHANES. *Cell Mol Biol*. 2003;49(8):1305-9.
203. Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. *Annals of Medicine*. 2012;44(1):74-84. doi: 10.3109/07853890.2012.663928.
204. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, et al. Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22,090 men and women in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) study. *Journal of Hypertension*. 2004;22:2067-74.

205. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *The New England Journal of Medicine*. 1981;304:930-3. doi: 10.1056/NEJM198104163041602.
206. de Faria APC, Ritter AMV, Gasparetti CS, Correa NB, Brunelli V, Almeida A, et al. A proposed inflammatory score of circulating cytokines/adipokines associated with resistant hypertension, but dependent on obesity parameters. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):383-389. doi: doi.org/10.5935/abc.20190032.
207. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and resistant hypertension: never ending story. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Oct;21(10):1516-1518. doi:10.1111/jch.13669.
208. Rodrigues CIS. Biomarker-based Inflammatory Score in Obese Patients with Resistant Hypertension. *Arq. Bras. Cardiol*. 2019 Apr 15;112:1-2. doi.org/10.5935/abc.20190051.
209. Noce A, Daniele ND. The «Weight» of Obesity on Arterial Hypertension. *Understanding the Molecular Crosstalk in Biological Processes*. 2019. doi.org/10.5772/intechopen.8777.
210. Hall KD, Heymesfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr*. 2012 Apr;95(4):989-94. doi: 10.3945/ajcn.112.036350.
211. Козік НМ, Стратійчук НА, Пилип ГМ, Логуш ЛГ. Дослідження особливостей харчування студентів вищої школи як складової способу життя. *Молодий вчений*. 2017;3.1(43.1):172-6.
212. Фадеева МИ, Савельева ЛВ, Голубкина ЮЮ, Морозова ЕВ, Моткова СИ. Коррекция нарушения и физического поведения у пациентов с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):51-59. doi: 10.24411/2304-9529-2018-12005.

213. Исаченкова ОА. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2015; 12(4):14-17. doi.org/10.14341/omet2015414-17.
214. Нікіфорова ЯВ. Взаємозв'язок харчової поведінки з метаболічними чинниками ризику. Сучасна гастроентерологія. 2015;3(83):113-121.
215. van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Curr Diab Rep.* 2018;18(6):35. doi: 10.1007/s11892-018-1000-x.
216. Мкртумян АМ. Ожирение - проблема XXI века. Пути решения. РЖМ. 2005;13(7):448-51.
217. 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):1821-1830. doi: 10.1172/JCI19451.
218. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:271-282. doi:10.1038/nri3831.
219. Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, Flachs P, Kopecky J. Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Apr;1851(4):503-18. doi: 10.1016/j.bbailip.2014.09.023.
220. Costa Cdos S, Hammes TO, Rohden F, Margis R, Bortolotto JW, Padoin AV, et al. SIRT1 transcription is decreased in visceral adipose tissue of morbidly obese patients with severe hepatic steatosis. *Obes Surg.* 2010 May;20(5):633-639. doi: 10.1007/s11695-009-0052-z.
221. Aditya R, Kiran AR, Varma DS, Vemuri R, Gundamaraju R. A Review on SIRTuins in Diabetes. *Curr Pharm Des.* 2017;23(16):2299-2307. doi: 10.2174/1381612823666170125153334.
222. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science.* 2004 Jul 16;305(5682):390-392. doi: 10.1126/science.1099196.

223. Crujeiras AB, Parra D, Goyenechea E, Martínez JA. Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction. *Eur J Clin Invest.* 2008 Sep;38(9):672-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01998.x.
224. Стафеев ЮС, Меньшиков МЮ, Цоколаева И, Шестакова МВ, Парфенова ЕВ. Молекулярные механизмы возникновения латентного воспаления при метаболическом синдроме. Вероятная роль сиртуинов и рецепторов активации пролиферации пероксисом γ . *Биохимия.* 2015(80);1480 – 1492.
225. Saccani A, Schioppa T, Porta C, Biswas SK, Nebuloni M, Vago L, et al. p50 nuclear factor-kappaB overexpression in tumor-associated macrophages inhibits M1 inflammatory responses and antitumor resistance. *Cancer Res.* 2006 Dec 1;66(23):11432-40. doi: 10.1158/0008-5472.
226. Guiducci C, Vicari AP, Sangaletti S, Trinchieri G, Colombo MP. Redirecting in vivo elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection. *Cancer Res.* 2005 Apr 15;65(8):3437-46. doi: 10.1158/0008-5472.
227. Molawi K, Sieweke MH. Transcriptional control of macrophage identity, self-renewal, and function. *Adv Immunol.* 2013;120:269-300. doi: 10.1016/B978-0-12-417028-5.00010-7.
228. 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.* 2006 Jul;4(1):13-24. doi: 10.1016/j.cmet.2006.05.011.
229. Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, Scolaro T, Castegna A. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front Immunol.* 2019 Jul 3;10:1462. doi: 10.3389/fimmu.2019.01462.
230. Liu L, Zhu X, Zhao T, Yu Y, Xue Y, Zou H. Sirt1 ameliorates monosodium urate crystal-induced inflammation by altering macrophage polarization via the PI3K/Akt/STAT6 pathway. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Sep 1;58(9):1674-1683. doi: 10.1093/rheumatology/kez165.

231. Szanto A, Balint BL, Nagy ZS, Barta E, Dezso B, Pap A, et al. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR γ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunity*. 2010 Nov 24;33(5):699-712. doi: 10.1016/j.immuni.2010.11.009.
232. Daniel B, Nagy G, Horvath A, Czimmerer Z, Cuaranta-Monroy I, Poliska S, et al. The IL-4/STAT6/PPAR γ signaling axis is driving the expansion of the RXR heterodimer cistrome, providing complex ligand responsiveness in macrophages. *Nucleic Acids Res*. 2018 May 18;46(9):4425-4439. doi: 10.1093/nar/gky157.
233. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res*. 2000 Oct;49(10):497-505. doi: 10.1007/s000110050622.
234. Gough NR. NF- κ B Needs PPAR γ . *Science Signaling*. 2010; 3(141): pp. ec296. doi: 10.1126/scisignal.3141ec296.
235. Pascual G, Fong AL, Ogawa S, Gamliel A, Li AC, Perissi V, et al. A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-gamma. *Nature*. 2005 Sep 29;437(7059):759-763. doi: 10.1038/nature03988.4.
236. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Aug;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
237. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009 Sep;54(9):1847-56. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3.
238. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
239. Smith TD, Tse MJ, Read EL, Liu WF. Regulation of macrophage polarization and plasticity by complex activation signals. *Integr Biol (Camb)*. 2016 Sep 12;8(9):946-55. doi: 10.1039/c6ib00105j.

240. Alrdahe S, Al Sadoun H, Torbica T, McKenzie EA, Bowling FL, Boulton AJM, Mace KA. Dysregulation of macrophage development and phenotype in diabetic human macrophages can be rescued by *Hoxa3* protein transduction. *PLoS One*. 2019 Oct 18;14(10):e0223980. doi: 10.1371/journal.pone.0223980.
241. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9582430. doi: 10.1155/2016/9582430.
242. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020 Jan 6;217(1):e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418.
243. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ, и др.. Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста (данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал* 2021;26(5):4399. doi:10.15829/1560-4071-2021-4399.
244. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*. 2004; 28: 674–679. doi: 10.1038/sj.ijo.0802609.
245. Bi X, Loo YT, Ponnalagu S, Henry CJ. Obesity is an independent determinant of elevated C-reactive protein in healthy women but not men. *Biomarkers*. 2019 Feb;24(1):64-69. doi: 10.1080/1354750X.2018.1501763.
246. McGill MR, Gronowski AM. Increased C-Reactive Protein in Healthy Controls. *Clin Chem*. 2018 Jan;64(1):242-243. doi: 10.1373/clinchem.2017.274746.
247. Mahassni SH, Bashanfar NO. High levels of inflammatory adipokines and C-reactive protein, and minimal changes in immune cells in overweight and

- obese saudi female university students. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 2019;8(1):171-183.
248. Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev*. 2005 Dec 1;19(23):2783-2810. doi: 10.1101/gad.1350705.
249. Javelaud D, Mauviel A. Mammalian transforming growth factor-betas: Smad signaling and physio-pathological roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Jul;36(7):1161-1165. doi: 10.1016/S1357-2725(03)00255-3.
250. Chielle EO, Muller Ogliari VC, Carvalho D, Remor AP. Influence of obesity and overweight on transforming growth factor beta 1 levels and other oxidative and cardiometabolic parameters. *Clin Biomed Res*. 2018;38(3):273-280. doi.org/10.4322/2357-9730.79449.
251. Farhangi M A, Saboor-Yaraghi A.A., Eshraghian M., Ostadrahimi A., Keshavarz S.A. Serum transforming growth factor β (TGF- β) is associated with body mass index in healthy women. *Acta Endocrinology*. 2013; 9(3): 361-368. doi: 10.4183/aeb.2013.361.
252. Lin Y, Nakachi K, Ito Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Yagyu K, Watanabe Y, Inaba Y, Kazuo Tajima; Jacc Study Group. Variations in serum transforming growth factor-beta1 levels with gender, age and lifestyle factors of healthy Japanese adults. *Dis Markers*. 2009;27(1):23-8. doi: 10.3233/DMA-2009-0643.

ДОДАТОК А.**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Дослідження якості життя молодих осіб з різною масою тіла. Вісник проблем біології та медицини. 2019;4(153):366–372.
2. Колінько ЛМ. Зміни харчової поведінки у молодих осіб із різної масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):138-144.
3. Kolinko LM, Vesnina LE. Energy value of dietary intake and its conformity to daily needs in young people. Світ медицини та біології. 2020;2(72):165-170.
4. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Функціональний стан серцево-судинної системи у молодих осіб із різною масою тіла. Вісник проблем біології та медицини. 2020;4(158):389–394.
5. Kolinko L, Shlykova O, Izmailova O, Vesnina L, Kaidashev I. SIRT1 contributes to polarization of peripheral blood monocytes by increasing stat6 expression in young people with overweight and low-risk obesity. Georgian Med News. 2021;4(313):102–112.
6. Весніна ЛЕ, Боряк ХР, Колінько ЛМ. Вплив підвищеної маси тіла на якість життя у молодих осіб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018»; 2018 лист. 16; Полтава. Полтава: УМСА; 2018, с. 43.
7. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Дослідження відповідності енергетичної цінності харчового раціону молодих осіб потребам в енергії. XV Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів «Молодь і поступ біології», присвячена 135 річниці від дня народження Я. Парнаса; 2019 квіт. 9–11; Львів. Львів; 2019, с. 152–153.
8. Колінько ЛМ, Соколенко ВМ, Весніна ЛЕ. Зміни показників якості життя у молодих осіб в залежності від маси тіла. Матеріали XX з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю,

- присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка. Фізіологічний журнал. Київ. 2019;3 (65):94–95.
9. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Визначення частки жиру в організмі молодих осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня. Матеріали XVII з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства з міжнародною участю. 2019 лист. 14–16; Полтава. Полтава: УМСА; 2019, с. 193.
 10. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості харчової поведінки у молодих осіб із різною масою тіла Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини; 2020 квіт. 9–11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 98–99.
 11. Колінько ЛМ. Вплив підвищеної маси тіла та ожиріння на стан серцево-судинної системи та енергетичний потенціал. Матеріали V міжнародної наукової конференції. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології; 2020 жовт. 1-2; Дніпро. Дніпро: «Ліра»; 2020, с. 48-49.
 12. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок антропометричних показників з показниками функціонального стану серцево-судинної системи у осіб із різною масою тіла. Матеріали XIV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2020 лист. 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020, с. 94-95.
 13. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Взаємозв'язок показників енергетичної цінності харчового раціону та функціонального стану серцево-судинної системи у осіб з різною масою тіла. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я 2021 р. Клінічна та профілактична медицина. 2021;1(15):103.
 14. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості експресії *sirt1* в моноцитах/макрофагах периферичної крові осіб із різною масою тіла. Матеріали XVII Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів; 2021 квіт. 9–11; Львів. Львів: ТОВ «Ромус-поліграф»; 2021, с. 207–208.

15. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Особливості продукції цитокінів моноцитами/макрофагами периферичної крові осіб із різною масою тіла. Матеріали III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»; 2021 трав. 12; Харків. Харків: НФаУ; 2021, с. 95.
16. Колінько ЛМ, Весніна ЛЕ. Експресія *stat1* та *stat6* в моноцитах/макрофагах молодих осіб із різною масою тіла. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій 140-річчю з дня народження академіка О. О. Богомольця; 2021 трав. 21; Київ. Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2021, с. 110.

ДОДАТОК Б.**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2018» м. Полтава, 16 листопада 2018 року (тези).
2. XV Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів, присвячена 135 річниці від дня народження Я. Парнаса «Молодь і поступ біології» м. Львів, 9–11 квітня 2019 року (тези, усна доповідь).
3. XX з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка м. Київ, 27-30 травня 2019 року (тези, усна доповідь).
4. XVII з'їзд Всеукраїнського Лікарського Товариства з міжнародною участю м. Полтава, 14–16 листопада 2019 року (тези).
5. Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» м. Тернопіль, 9-11 квітня 2020 (тези, усна доповідь).
6. V міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» м. Дніпро, 1-2 жовтня 2020 року (тези, усна доповідь).
7. XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 року (тези).
8. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я 2021 р. м. Київ, 2 квітня 2021 року (тези).
9. XVII Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів м. Львів, 19-21 квітня 2021 року (тези, усна доповідь).
10. 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 (тези, усна доповідь).

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 140-річчю з дня народження акад. О. О. Богомольця м. Київ, 24 травня 2021 року (тези).