

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ПОДРОСТКОВ



© Ю.Г. Самойлова¹, М.В. Матвеева^{1*}, Д.В. Подчиненова¹, О.А. Олейник¹, Л.М. Шулико¹, М.А. Коваренко¹, Д.А. Кудлай²

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Обоснование. Ожирение является прогрессирующей проблемой здравоохранения и экономики современного общества. Эндокринно-метаболические изменения в детском и подростковом возрасте оказывают влияние на когнитивный статус, что сопровождается изменениями перфузии серого и белого вещества головного мозга, а также его архитектоники.

Цель. Верификация уровней жирных кислот (ЖК) с учетом когнитивных функций и данных нейровизуализации головного мозга у подростков с ожирением.

Материалы и методы. Исследование одноцентровое обсервационное одномоментное сравнительное. Для участия были отобраны 60 подростков в возрасте 10–16 лет. Основная исследуемая группа была сформирована из 34 человек с ожирением (SDS ИМТ \geq +2,0), 26 исследуемых с нормальным весом составили контрольную группу. Расчет SDS ИМТ производился на калькуляторе Всемирной организации здравоохранения «Anthroplus». Для получения антропометрических данных использовали вертикальный ростомер МСК-233, весы и мягкую сантиметровую ленту. Уровни свободных жирных кислот в сыворотке крови определяли методом хроматомасс-спектрометрии на детекторе Agilent 7000 В. Для нейрокогнитивного тестирования использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций и тест Рея. Бесконтрастную перфузионную магнитно-резонансную томографию головного мозга выполняли на магнитно-резонансном (МР) томографе Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China, методом маркировки артериальных спинов (Arterial Spin Labeling). Для трактографии использовали аппарат GE Sygna Creaton 1,5 Тл с использованием метода диффузионной визуализации с высоким угловым разрешением HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics.

Результаты. По результатам сравнительного анализа, подростки с ожирением отличались повышенным содержанием свободных ЖК и снижением когнитивных функций ($p<0,05$). Также получено множество статистически значимых корреляций разных групп ЖК с изменениями когнитивных характеристик, церебрального кровотока и проводящих путей.

Заключение. Полученные результаты подтверждают значимую роль свободных жирных кислот в патогенезе ожирения и свидетельствуют о влиянии липотоксичности на морфологические изменения структур центральной нервной системы, что может приводить к формированию когнитивных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жирные кислоты; дети; ожирение; церебральная перфузия; трактография; когнитивные функции.

THE RELATIONSHIP OF FREE FATTY ACID LEVELS WITH COGNITIVE STATUS AND NEUROIMAGING CHARACTERISTICS IN ADOLESCENTS WITH OBESITY

© Yuliya G. Samoilova¹, Mariia V. Matveeva^{1*}, Daria V. Podchinenova¹, Oxana A. Oleynik¹, Lyudmila M. Shuliko¹, Margarita A. Kovarenko¹, Dmitrii A. Kudlai²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Obesity is a progressive health and economic problem of modern society. Endocrine-metabolic changes in childhood and adolescence have an impact on cognitive status, which is accompanied by changes in the perfusion of gray and white matter of the brain, as well as its architectonics.

AIM: Verification of fatty acid (FA) levels in relation to cognitive function and brain neuroimaging data in adolescents with obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study is a single-center observational one-stage comparative. 60 teenagers aged 10–16 years were selected to participate. The main study group was formed of 34 adolescents with obesity (SDS BMI \geq +2.0), 26 subjects with normal weight made up the control group. The calculation of SDS BMI was performed on the

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



WHO «Anthroplus» calculator. To obtain anthropometric data, a vertical height meter MSK — 233, scales and a soft centimeter tape were used. The levels of free fatty acids in the blood serum were determined by chromatomass spectrometry on the Agilent 7000B detector. For neurocognitive testing, the Montreal Cognitive Function Assessment Scale and the Ray test were used. Contrast-free perfusion magnetic resonance imaging of the brain was performed on a Signa Creator “E” MR tomograph by GE Healthcare, 1.5 Tl, China, by Arterial Spin Labeling. For MR tractography, the GE Sygna Creaton 1.5 Tesla apparatus was used using the method of diffusion imaging with high angular resolution HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging). Statistical processing of the obtained results was carried out using IBM SPSS Statistics software.

RESULTS: According to the results of a comparative analysis, adolescents with obesity were distinguished by an increased content of free LC and a decrease in cognitive functions ($p < 0.05$). A lot of statistically significant correlations of different groups of LC with changes in cognitive characteristics, cerebral blood flow and pathways were also obtained.

CONCLUSION: The results obtained confirm the significant role of free fatty acids in the pathogenesis of obesity and indicate the effect of lipotoxicity on morphological changes in the structures of the central nervous system, which can lead to the formation of cognitive disorders.

KEYWORDS: *fatty acids; children; obesity; cerebral perfusion of the brain; tractography; cognitive functions.*

ОБОСНОВАНИЕ

Статистические данные указывают на неуклонный прирост заболеваемости ожирением среди детского населения Российской Федерации за последнюю четверть века. В группе подростков 15–17 лет за период 2002–2019 гг. показатель увеличился в 4 раза (865,1 до 3411,7 на 100 тыс. человек) [1].

Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Несмотря на это, именно избыточное потребление продуктов питания с высоким содержанием жира и сахара приводит к регулярному чрезмерному потреблению энергии, что является одной из основных причин развития ожирения.

Детское ожирение связано с ранним развитием кардиометаболических нарушений, а также с повышенным риском стойкого сохранения избыточной массы и отдаленными осложнениями во взрослом возрасте [2].

Современные исследования подтверждают значительное участие жирных кислот (ЖК) в патогенезе ожирения. Депонирование жировой ткани в органах, не предназначенных для ее накопления, приводит к нарушению механизма метаболической гибкости, повышается синтез ЖК, развивается системное воспаление, инсулинорезистентность и дислипидемия. Диета с высоким содержанием насыщенных ЖК индуцирует нейровоспаление на уровне гипоталамуса, важнейшей функцией которого является регуляция энергетического гомеостаза [3]. В работе Lebensztejn DM (2009 г.) было показано, что концентрация ЖК была значительно выше у всех детей с ожирением по сравнению с участниками контрольной группы [4]. В группе 126 школьников в возрасте 7–18 лет с избыточной массой тела и ожирением содержание дигомо-гамма-линоленовой, гамма-линоленовой, пальмитолеиновой кислот в крови было выше, чем у детей с нормальным весом, повышенный уровень этих ЖК коррелировал с высоким кардиометаболическим риском [5].

Последние данные указывают на то, что высококалорийные диеты, независимо от массы тела человека, могут приводить к развитию ряда неврологических и психиатрических расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения и др. [6, 7]. Так, в исследовании Carol L Baum et al. (2014 г.) у детей 7–9 лет ди-

ета, содержащая повышенное количество предельных ЖК, способствовала ухудшению эпизодической и визуальной памяти, необходимой для обучения. Напротив, высокое содержание полиненасыщенных (ПНЖК) омега-3 жирных кислот в рационе положительно коррелировало с лучшими результатами при выполнении тестов на данные виды памяти [8].

Понимание патогенеза ожирения на уровне регуляторных молекул необходимо для улучшения существующих методов профилактики заболевания и раннего предупреждения его осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Верификация уровня жирных кислот с учетом нейropsychологического статуса у подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России города Томска.

Время исследования. Исследование проходило с сентября 2020-го по февраль 2023 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Исучалась одна популяция: 60 подростков в возрасте 10–16 лет. Основная исследуемая группа была сформирована из 34 подростков с ожирением, 26 исследуемых с нормальным весом составили контрольную группу.

Критерии включения: возраст исследуемых 10–16 лет, наличие письменного информированного согласия участников и законных представителей детей младше 15 лет, диагностированное экзогенно-конституциональное ожирение различной степени ($SDS \text{ ИМТ} \geq +2,0$).

Критерии исключения: синдромальные или моногенные формы ожирения, сахарный диабет 1 и 2 типов, соматические заболевания в острой форме или клинически значимые хронические, органические заболевания головного мозга, черепно-мозговые травмы в анамнезе, противопоказания к проведению магнитно-резонансной томографии, употребление психоактивных веществ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Пациенты включались сплошным срезным методом. Выборка групп формировалась согласно критериям включения.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное одномоментное сравнительное исследование.

Методы

Исследование заключалось в регистрации и оценке антропометрических данных, уровней свободных жирных кислот в сыворотке крови, когнитивных функций и нейровизуализационных показателей.

Для получения антропометрических данных (рост, вес, окружность талии и бедер) использовали вертикальный ростомер МСК-233 (точность до 0,1 см), весы (с точностью измерения до 0,1 кг) и мягкую сантиметровую ленту с ценой деления 10 мм. Показатели роста и веса использовались для расчета SDS ИМТ на калькуляторе ВОЗ «Anthroplus».

Когнитивные способности исследовали по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA тест). Русскоязычную адаптацию теста Рея — тест RAVLT-Ru (Rey Auditory Verbal Learning Test — русская версия) на слухоречевое заучивание использовали для изучения различных видов памяти, он был представлен двумя версиями, отличающимися набором слов.

Уровни свободных жирных кислот в сыворотке крови определяли методом хроматомасс-спектрометрии на детекторе Agilent 7000 В, объем одной пробы составлял 2 мкл, ввод с делением потока 1:5.

Бесконтрастную перфузионную магнитно-резонансную (MP) томографию головного мозга выполняли на MP томографе Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China, методом маркировки артериальных спинов (Arterial Spin Labeling, ASL), поле обзора — 250 мм, матрица — 64×64, время повторения (TR) — 2500 мс, время эхо (TE) — 12,0 мс, количество повторов сканирования — 1, толщина среза — 8 мм. В регионах оценки размеры области интереса (ROI) очерчивались таким образом, чтобы исключить попадание в нее крупных сосудов (артериальных и венозных).

Для МР-трактографии использовали аппарат GE Sygna Creator 1,5 Тл с использованием метода диффузионной визуализации с высоким угловым разрешением HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging). Для исследования применялись следующие параметры: TR=1000 мс, TE=min, поле зрения (FOV) =240×240, матрица изображения — 96×96 с последующей интерполяцией до 256×256, толщина срезов — 0,2–1 мм, расстояние между срезами — 0 мм, количество возбуждений (NEX) =1. Сканирование проводилось в коронарной проекции. Один объем был получен при значении фактора диффузии $b=0$, 120 объемов были получены с различными изотропно распределенными направлениями диффузионного градиента при $b=3000$ с/мм².

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась с использованием критерия Ливиня. Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали медианы и квартили (Me [Q1; Q3]). Сравнение несвязанных выборок проводили с применением U-критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 8459/2 от 28.10.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформированные группы значимо не различались по возрасту и полу. В основную группу вошли подростки с I и II степенью (SDS ИМТ \geq +2,0) ожирения. Подробно антропометрические данные по исследуемым группам представлены в таблице 1.

Таблица 1. Антропометрические характеристики исследуемых групп подростков с ожирением и без (Me [Q1–Q3])

Table 1. Anthropometric characteristics of the studied groups of adolescents with and without obesity (Me [Q1–Q3])

Параметры	Группа с ожирением (n=34)	Группа с нормальной массой тела (n=26)	p
Возраст, лет	13,0 [11,0; 14,0]	13,0 [10,0; 15,8]	0,62
Вес, кг	68 [59,9; 97,1]	41,9 [34,7; 57,7]	<0,01*
Рост, м	1,68 [1,56; 1,75]	151,0 [143,5; 166,8]	<0,01*
ИМТ, кг/м ²	28,7 [24,2; 32,0]	18,4 [17,2; 21,0]	<0,01*
SDS ИМТ	2,9 [2,1; 3,1]	0,4 [-0,3; 0,6]	<0,01*
ОТ, см	86,0 [77,0; 92,0]	69,0 [68,3; 72,3]	<0,01*
ОБ, см	100,0 [93,0; 111,5]	91,0 [83,5; 94,8]	<0,01*
ОТ/ОБ	0,84 [0,80; 0,88]	0,77 [0,75; 0,81]	<0,01*

Примечание: p — значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни); Me — медиана, Q1; Q3 — нижний; верхний квартили; * — различия значимы при $p<0,05$.

Note: p — the significance of differences between groups (U is the Mann-Whitney criterion); Me — the median; Q1 — the lower quartile; Q3 — the upper quartile; * — differences are significant at $p<0.05$.

По результатам сравнительного анализа, уровни LAA 12:0, фитановой кислоты, MOA 14:1n5, PDA 15:0, GEA 21:0, EPA 20:5n3, NA 24:1n9, DA 10:0 в группах статистически значимо не отличались. По остальным рассматриваемым жирным кислотам установлена достоверная разница. В сыворотке крови у подростков из группы с ожирением содержание полиненасыщенных DGLA 20:3n6, POA 16:1n7, DPA 22:5n3, LA 18:2n6, DHA 22:6n3, AA 20:4n6, POA 16:1n7, ETE 20:3n3 и насыщенных GEA 21:0 и MOA 14:1n5 было значимо ниже, чем в группе исследуемых с нормальной массой тела. Сравнительно высокие концентрации насыщенных MA 14:0, PA 16:0, MAA 17:0, SA 18:0, BA 22:0, LCA 24:0, ANA 20:0, TA 23:0 и мононенасыщенной OA

18:1n9 ЖК обнаружены в крови у подростков с ожирением (табл. 2).

Нейрокогнитивное тестирование продемонстрировало снижение баллов по всем шкалам MoCA и по тесту Рея в основной группе (табл. 3).

По результатам бесконтрастной МР-перфузии, основная группа показала повышение перфузии белого вещества левой височной доли и снижение перфузии белого вещества левой затылочной доли. При трактографии головного мозга, в группе с ожирением фракционная анизотропия левого дугообразного и правого крючковидного пучков была значительно выше (табл. 3).

Таблица 2. Уровни жирных кислот в основной и контрольной группах. Сравнительный анализ (Me [Q1–Q3])

Table 2. Fatty acid levels in the main and control groups. Comparative analysis (Me [Q1–Q3])

Жирные кислоты	Группа с ожирением (n=34)	Группа с нормальной массой тела (n=26)	p
Насыщенные жирные кислоты			
Миристиновая (MA 14:0)	0,63 [0,54; 1,00]	0,33 [0,23; 0,48]	0,03*
Пальмитиновая (PA 16:0)	31,78 [28,49; 32,87]	25,92 [22,46; 29,01]	<0,01*
Маргариновая (MAA 17:0)	0,41 [0,34; 0,45]	0,31 [0,24; 0,39]	0,01*
Стеариновая (SA 18:0)	16,56 [15,40; 17,52]	14,85 [13,61; 15,26]	<0,01*
Бегеновая (BA 22:0)	1,42 [1,30; 1,52]	1,32 [1,27; 1,37]	0,01*
Лигноцериновая (LCA 24:0)	2,63 [2,37; 2,97]	2,55 [2,14; 2,70]	0,04*
Декановая (DA 10:0)	0,02 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	0,06
Лауриновая (LAA 12:0)	0,05 [0,01; 0,07]	0,02 [0,01; 0,05]	0,37
Арахидиновая (AA 20:0)	0,40 [0,35; 0,46]	0,35 [0,32; 0,38]	0,01*
Фитановая	0,05 [0,02; 0,06]	0,06 [0,02; 0,09]	0,19
Миристолеиновая (MOA 14:1n5)	0,07 [0,03; 0,10]	0,09 [0,05; 0,10]	0,07
Пентадекановая (PDA 15:0)	0,28 [0,25; 0,31]	0,24 [0,18; 0,34]	0,70
Генэйкозановая (GEA 21:0)	0,01 [0,01; 0,02]	0,02 [0,01; 0,02]	0,51
Трикозановая (TA 23:0)	0,35 [0,24; 0,42]	0,22 [0,21; 0,32]	0,01*
Мононенасыщенные жирные кислоты			
Олеиновая (OA 18:1n9)	17,78 [16,47; 18,86]	13,70 [13,68; 13,87]	<0,01*
Нервоновая (NA 24:1n9)	1,87 [1,75; 1,99]	1,81 [1,79; 2,10]	0,81
Полиненасыщенные жирные кислоты			
Дигомо-гамма-линоленовая (DGLA 20:3n6)	0,76 [0,52; 0,86]	1,03 [0,79; 1,15]	0,04*
Докозатетраеновая (POA 16:1n7)	0,38 [0,24; 0,58]	1,48 [0,83; 1,56]	<0,01*
Докозопентаеновая (DPA 22:5n3)	0,24 [0,21; 0,25]	0,36 [0,39; 0,43]	<0,01*
Линолевая (LA 18:2n6)	16,50 [15,19; 17,70]	21,20 [14,50; 26,39]	0,01*
Эйкозопентаеновая (EPA 20:5n3)	0,08 [0,07; 0,10]	0,10 [0,04; 0,17]	0,92
Докозагексаеновая (DHA 22:6n3)	1,01 [0,88; 1,26]	2,10 [1,19; 2,21]	0,01*
Арахидоновая (AA 20:4n6)	3,88 [3,55; 4,81]	7,87 [7,31; 8,55]	<0,01*
Докозатетраеновая (POA 16:1n7)	0,38 [0,24; 0,58]	1,48 [0,83; 1,56]	<0,01*
Эйкозатриеновая (ETE 20:3n3)	0,04 [0,03; 0,05]	0,05 [0,04; 0,18]	0,04*

Примечание: p — значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни); Me — медиана, Q1; Q3 — нижний; верхний квартили; * — различия значимы при p < 0,05.

Note: p — the significance of differences between groups (U is the Mann-Whitney criterion); Me — the median; Q1 — the lower quartiles; Q3 — the upper quartiles; * — differences are significant at p < 0.05.

Таблица 3. Сравнительные характеристики результатов нейропсихологического и нейровизуализационного исследований у детей с ожирением и без (Me [Q1–Q3])**Table 3.** Comparative characteristics of the results of neuropsychological and neuroimaging studies in children with and without obesity (Me [Q1–Q3])

Параметры	Группа с ожирением (n=34)	Группа с нормальной массой тела (n=26)	p
Нейропсихологическое тестирование			
Тест-Рея	73,0 [63,0; 79,0]	81,1 [81,0; 82,8]	<0,01*
MoCA	21,2±3,6	26,3±0,7	<0,01*
Бесконтрастная перфузия			
Серое вещество левая лобная доля	73,0 [65,3; 81,8]	73,0 [67,8; 81,8]	0,83
Белое вещество левая лобная доля	35,0 [29,5; 46,0]	38,0 [27,0; 46,0]	0,52
Серое вещество правая лобная доля	72,0 [67,0; 86,5]	74,0 [69,0; 95,7]	0,34
Белое вещество правая лобная доля	42,0 [31,2; 48,0]	36,0 [24,0; 47,2]	0,16
Серое вещество левая теменная доля	74,0 [69,3; 85,3]	74,0 [61,0; 83,8]	0,55
Белое вещество левая теменная доля	40,0 [37,0; 49,0]	37,0 [35,0; 48,0]	0,34
Серое вещество правая теменная доля	68,0 [63,2; 88,7]	71,0 [61,5; 79,5]	0,88
Белое вещество правая теменная доля	39,0 [32,5; 45,7]	38,0 [32,2; 45,7]	0,97
Серое вещество левая затылочная доля	65,0 [56,7; 73,2]	64,0 [54,0; 74,7]	0,89
Белое вещество левая затылочная доля	42,0 [33,2; 46,2]	35,0 [27,5; 42,0]	0,03*
Серое вещество правая затылочная доля	74,0 [57,5; 79,7]	66,0 [53,7; 78,5]	0,42
Белое вещество правая затылочная доля	40,0 [31,2; 53,0]	41,0 [32,7; 53,7]	0,70
Серое вещество левая височная доля	52,0 [46,2; 64,5]	57,0 [43,0; 62,0]	0,69
Белое вещество левая височная доля	42,0 [34,0; 46,0]	53,0 [46,7; 57,5]	<0,01*
Серое вещество правая височная доля	51,0 [43,0; 63,5]	52,0 [44,0; 60,0]	0,49
Белое вещество правая височная доля	40,0 [31,2; 53,0]	41,0 [32,7; 53,7]	0,70
Бледный шар слева	33,0 [26,2; 40,7]	32,0 [26,2; 36,2]	0,67
Бледный шар справа	36,0 [31,3; 39,0]	35,0 [29,3; 42,5]	0,89
Скорлупа слева	41,0 [35,0; 48,0]	43,0 [35,7; 48,2]	0,99
Скорлупа справа	46,0 [35,2; 50,7]	40,0 [33,0; 46,0]	0,18
Таламус слева	53,0 [47,0; 64,7]	55,0 [43,5; 64,7]	0,79
Таламус справа	57,0 [50,2; 70,7]	65,0 [52,0; 71,0]	0,36
Хвостатое ядро слева	53,0 [44,2; 60,0]	58,0 [46,5; 66,5]	0,52
Хвостатое ядро справа	51,0 [47,2; 56,7]	53,0 [45,0; 63,0]	0,49
Амигдала слева	44,0 [38,2; 54,0]	43,0 [36,0; 48,0]	0,30
Амигдала справа	44,0 [35,2; 50,7]	46,0 [38,7; 48,5]	0,67
Трактография			
CST слева	1052,0 [756,5; 1097,5]	1058,0 [1008,0; 1067,0]	0,93
CST справа	1056,0 [1039,0; 1062,0]	1046,0 [474,0; 1060,0]	0,31
ILF слева	1056,0 [584,0; 1062,0]	1062,0 [474,0; 1076,5]	0,60
ILF справа	1060 [1027,0; 1062,0]	1060 [853,500; 1069,500]	0,66
SLF слева	1048 [906,0; 1157,0]	1018 [852,0; 1057,2]	0,44
SLF справа	1042 [950,0; 1059,0]	1044 [473,5; 1048,0]	0,43
IFOF слева	1026 [996,0; 1649,5]	1052 [1004,0; 1595,5]	0,52
IFOF справа	1040 [990,0; 1803,5]	1062 [955,0; 1834,0]	1,00
AF слева	930 [470,0; 1015,0]	1014 [954,5; 1651,0]	0,02*
AF справа	916 [444,5; 1213,0]	1008 [918,5; 1604,0]	0,11
UF справа	986 [472,5; 1046,0]	1020 [940,5; 1870,0]	0,04*
UF слева	1008 [474,0; 1059,0]	1052 [939,5; 1683,0]	0,07

Примечание: p — значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни); Me — медиана, Q1; Q3 — нижний; верхний квартили; * — различия значимы при p<0,05; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; CST — кортикоспинальный тракт; ILF — нижний продольный пучок; SLF — верхний продольный пучок; IFOF — нижний лобно-затылочный пучок; AF — дугообразный пучок; UF — крючковидный пучок.

Note: p — the significance of differences between groups (U is the Mann-Whitney criterion); Me — the median; Q1 — the lower quartiles; Q3 — the upper quartiles; * — differences are significant at p <0.05; MoCA — Montreal Cognitive Function Assessment Scale; CST — corticospinal tract; ILF — inferior longitudinal fasciculus; SLF — superior longitudinal fasciculi; IFOF — inferior fronto-occipital fasciculus; AF — arcuate fasciculus; UF — uncinate fasciculus.

Для всех показателей была проведена оценка корреляционной зависимости. Статистически значимые положительные корреляции были выявлены между перфузией серого вещества правой лобной доли и насыщенными ЖК: PA 16:0 ($r=0,316$; $p=0,018$), SA 18:0 ($r=0,377$; $p=0,004$), ANA 20:0 ($r=0,268$; $p=0,045$), BA 22:0 ($r=0,348$; $p=0,009$), LCA 24:0 ($r=0,274$; $p=0,041$), TA 23:0 ($r=0,275$; $p=0,041$). Кровоснабжение этой же области отрицательно коррелировало с содержанием незаменимых ПНЖК: DGLA 20:3n6, AA 20:4n6 ($r=-0,351$; $p=0,008$), POA 16:1n7 ($r=-0,353$; $p=0,008$). Перфузия серого вещества лобной доли слева коррелировала положительно с ETE 20:3n3 ($r=0,288$; $p=0,032$) и отрицательно с LA 18:2n6 ($r=-0,302$; $p=0,024$). Предельные MA 14:0 ($r=0,286$; $p=0,032$), PA 16:0 ($r=0,321$; $p=0,016$), SA 18:0 ($r=0,292$; $p=0,029$) и мононенасыщенная OA 18:1n9 ($r=0,283$; $p=0,035$) имели достоверную положительную, а ПНЖК EPA 20:5n3 ($r=-0,338$; $p=0,011$), DHA 22:6n3 ($r=-0,229$; $p=0,029$), AA 20:4n6 ($r=-0,380$; $p=0,004$) отрицательную корреляционную связь с объемом церебрального кровотока белого вещества лобной доли справа. Уровень трикозановой кислоты имел значимую отрицательную корреляцию с перфузией белого вещества левой височной доли ($r=-0,339$; $p=0,011$), а также с состоянием нижнего лобно-затылочного пучка (IFOF), как слева ($r=-0,309$; $p=0,021$), так и справа ($r=-0,307$; $p=0,021$). Значимая отрицательная корреляционная зависимость была также установлена между трикозановой кислотой и фракционной анизотропией верхнего (SLF) и нижнего (ILF) продольных пучков справа ($r=-0,294$; $p=0,028$, $r=-0,400$; $p=0,000$ соответственно). Корреляции DA 10:0 ($r=-0,294$; $p=0,028$), LAA 12:0 ($r=-0,271$; $p=0,043$), BA 22:0 ($r=-0,287$; $p=0,032$) были отрицательными и статистически значимыми с фракционной анизотропией ILF справа. Перфузия бледного шара справа оказалась достоверно значимо сопоставима с концентрацией предельных ЖК: положительно коррелировала с ANA 20:0 ($r=0,271$; $p=0,043$), фитановой кислотой ($r=0,329$; $p=0,013$), GEA 21:0 ($r=0,291$; $p=0,029$) и отрицательно с LAA 12:0 ($r=-0,282$; $p=0,035$). Незаменимая ПНЖК POA 16:1n7 имела статистически достоверную положительную корреляционную связь со структурой IFOF, как слева ($r=0,271$; $p=0,043$), так и справа ($r=0,284$; $p=0,034$), с перфузией белого вещества левой височной доли ($r=0,325$; $p=0,014$) и отрицательную — с кровоснабжением белого вещества затылочной доли слева ($r=-0,273$; $p=0,042$). С содержанием мононенасыщенной NA 24:1n9 негативно статистически взаимосвязаны были параметры церебральной перфузии белого вещества левой теменной области ($r=-0,297$; $p=0,026$), серого вещества правой затылочной ($r=-0,327$; $p=0,014$) доли, фракционная анизотропия CST ($r=-0,318$; $p=0,017$) и положительно ILF справа ($r=0,354$; $p=0,007$). Правый IFOF достоверно положительно коррелировал с предельными миристиолеиновой ($r=0,282$; $p=0,035$) и фитановой ($r=0,272$; $p=0,042$) жирными кислотами, а левый CST с декановой кислотой ($r=0,300$; $p=0,025$). Положительная статистически значимая связь присутствовала у насыщенных DA 10:0 ($r=0,381$; $p=0,004$), LAA 12:0 ($r=0,307$; $p=0,021$), PDA 15:0 ($r=0,324$; $p=0,015$) и кровотоком в белом веществе теменной области слева, MAA17:0 и перфузией серого ве-

щества левой теменной области ($r=0,278$; $p=0,038$), PA 16:0 и белым веществом лобной доли справа ($r=0,282$; $p=0,035$), у LAA 12:0 ($r=0,269$; $p=0,045$), MA 14:0 ($r=0,321$; $p=0,016$) и перфузией серого вещества затылочной доли справа. Обнаружены достоверные статистически значимые корреляции церебральной перфузии структур, образующих чечевицеобразное ядро. Положительная у левой скорлупы с MAA17:0 ($r=0,290$; $p=0,03$), у правой с LCA 24:0 ($r=0,293$; $p=0,028$), у левой головки хвостатого ядра с ETE 20:3n3 ($r=0,270$; $p=0,044$). Отрицательная у правой скорлупы с DPA 22:5n3 ($r=-0,281$; $p=0,036$) и между левой головкой хвостатого ядра и LA 18:2n6 ($r=-0,286$; $p=0,033$).

Результаты тестирования когнитивных функций имели значимую статистически положительную корреляционную связь со стеариновой кислотой, как по шкале MoCA ($r=0,363$; $p=0,006$), так и по тесту Рея ($r=0,276$; $p=0,042$), а также отрицательную с перфузией серого вещества теменной доли справа ($r=-0,352$; $p=0,008$). По другим жирным кислотам значимых связей не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки определяется достаточным количеством субъектов, которое было рассчитано с помощью программы IBM SPSS SamplePower. Минимальный размер выборки составил 50 человек. Для увеличения мощности объема выборки с учетом возможности в ходе исследования потери 10% данных уровень выборки составил 55 человек. Данное количество участников обеспечило репрезентативность полученной выборки. Основным фактор, определяющий низкую репрезентативность, относится: источники случаев (одноцентровые исследования).

Сопоставление с другими публикациями

Первостепенной причиной развития экзогенного ожирения является диспропорциональная — по составу жирных кислот — калорийная нагрузка [9]. В проведенном исследовании в сыворотке крови у детей с ожирением, по результатам сравнительного анализа с группой детей с нормальной массой тела, содержание свободных насыщенных ЖК было значимо выше. Повышенные уровни насыщенных и ненасыщенных ЖК также зарегистрированы в исследовании Koriczko N et al. (2022 г.), в группах детей с ожирением, обособленно и в совокупности со стеатозом печени, их общая концентрация положительно коррелировала с холестерином ($r=0,47$, $p<0,01$), этерифицированными жирными кислотами ($r=0,78$, $p<0,001$) и инсулином ($r=0,45$, $p<0,011$) [10]. Касательно ПНЖК, связь их высокой концентрации с ожирением у подростков не была подтверждена [11]. Кроме того, омега-3 незаменимые ПНЖК были расценены как предикторы более низкого ИМТ не только в подростковом, но и во взрослом возрасте, а мононенасыщенные и насыщенные — прогно-стически неблагоприятными [12].

Ожирение и его коморбидные состояния ассоциируются с морфологическими изменениями структуры головного мозга независимо от возрастной категории [13]. Из исследования Skylar J. Brooks et al. (2023 г.),

в котором участвовали около 5000 подростков, известно, что у детей 9–10 лет с ожирением были снижены толщина и перфузия коры, особенно в передней поясной извилине, префронтальной и затылочной областях, что коррелировало с ухудшением показателей когнитивной гибкости [14]. В проведенном исследовании у детей с ожирением в возрасте 10–16 лет нейровизуализационные методы не показали отклонений от нормальной МР-картины.

В исследовании получено множество статистически значимых корреляций разных групп ЖК с церебральным кровотоком и состоянием проводящих путей. Особенно стоит отметить связи, выявленные между повышенными уровнями ЖК и перфузией лобной доли в группе подростков с ожирением: положительная с 7 предельными (PA 16:0, SA 18:0, ANA 20:0, BA 22:0, LCA 24:0, TA 23:0, MA 14:0) и отрицательная с 2 ПНЖК (DGLA 20:3n6, EPA 20:5n3). ПНЖК AA 20:4n6, POA 16:1n7, DHA 22:6n3, DGLA 20:3n6 также отрицательно коррелировали с церебральным кровотоком в данной области, но их концентрация была выше в контрольной группе. Серое и белое вещества лобной доли вовлечены в процессы формирования и контроля важных когнитивных навыков: планирование, обучение, реакции, произвольные движения, внимание, речь, различные виды памяти [15]. Переизбыток насыщенных жирных кислот при ожирении стимулирует синтез провоспалительных молекул, одним из основных механизмов является активация сигнального пути TLR4 (Toll-like receptor 4), которая приводит к синаптическому ремоделированию и нейродегенерации [16]. Экспериментальное сравнение липидомов здорового головного мозга и модели аутоиммунного энцефаломиелита показало, что MA 14:0, LA 18:2n6, POA 16:1n7, PDA 15:0 были ассоциированы с воспалением — их содержание увеличивалось, в то же время синтез NA 24:1n9, ответственной за образование клеток-предшественниц олигодендроцитов и регенерацию центральной нервной системы, снижался [17]. В нашем исследовании такая закономерность не была подтверждена. В сыворотке крови у подростков с высоким ИМТ содержалась в большом количестве только MA 14:0. Напротив, уровни LA 18:2n6 и POA 16:1n7 были значимо ниже при ожирении, а содержание PDA 15:0 и NA 24:1n9 в группах значимо не отличалось. Достаточно изучена фитановая кислота и ее деструктивное воздействие на головной мозг, в том числе на умственное развитие, опосредованное накоплением кислоты из-за нарушения механизмов α -окисления при синдроме Рефсума [18]. У подростков с ожирением уровень фитановой кислоты не был повышен и не был взаимосвязан с дефицитом когнитивной функции. При этом, согласно с результатами работы Shen J et al. (2022 г.), была установлена достоверная положительная корреляция между результатами нейрокогнитивного тестирования и уровнем стеариновой кислоты, ее высокая концентрация выявлена в крови подростков с ожирением [19]. В экспериментальных моделях липотоксичность связана со сложной и многоуровневой молекулярной регуляцией микроциркуляторного русла (в том числе эндотелия) гиппокампа, включающей транскрипционную и посттранскрипционную конформацию процессов [20].

Клиническая значимость результатов

Учитывая то, что исследуемая группа была представлена подростками, данное направление имеет важное значение для общественного здравоохранения и требует более детального изучения для своевременного проведения превентивных мероприятий.

Ограничения исследования

Ограничением является объем выборки, который не позволил отобразить различия по гендерному признаку.

Направления дальнейших исследований

Далее планируется увеличение выборки, переход на многоцентровый уровень и проведение функциональной МРТ, поиск ассоциации с пищевым поведением и уровнем пула жирных кислот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают значимую роль свободных жирных кислот в патогенезе ожирения и свидетельствуют о влиянии липотоксичности на морфологические изменения структур центральной нервной системы, что может приводить к формированию когнитивных нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда в рамках конкурса 2023 г. «Проведение инициативных исследований молодыми учеными» президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными: по соглашению №23-75-01034 от 14.08.2023 г. по теме «Использование профилей липидомики для создания прогностической модели реализации фенотипа ожирения у детей и подростков» (руководитель проекта — кандидат медицинских наук, научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Д.В. Подчиненова).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Самойлова Ю.Г. — концепция и дизайн исследования, формулирование объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, проверка и правка рабочей версии литературного обзора, окончательное утверждение рукописи; Матвеева М.В. — концепция и дизайн исследования, организация исследования, переработка первого варианта статьи на предмет важного интеллектуального содержания, редактирование текста статьи; Подчиненова Д.В. — организация исследования, получение данных, статистический анализ данных; Олейник О.А. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных результатов, редактирование текста статьи; Шулико Л.М. — анализ и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка первого варианта статьи; Коваренко М.А. — получение, статистический анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи; Кудлай Д.А. — концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Савина А.А., Фейгинова С.И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19 // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2022. — №5 [Savina AA, Fejginova SI. Obesity prevalence in population of the russian federation: before the covid-19 pandemic. *Socialnye aspekty zdorov'ja naselenija*. 2022;№5 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-5-4>
2. Ших Е.В., Махова А.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства ю-3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: взгляд клинического фармаколога // *Вопросы питания*. — 2019. — Т. 88. — №2. — С. 91-100. [Shikh EV, Makhova AA. Long-chain ю-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of diseases in adults and children: a view of the clinical pharmacologist. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019;88(2):91-100. (in Russian)] doi: <https://doi.org/10.24411/0042-88332019-10022>
3. Thaler JP, Guyenet SJ, Dorfman MD, Wisse BE, et al. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? *Diabetes*. 2013;62(8):2629-34. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1605>
4. Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, et al. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):177-82. doi: <https://doi.org/10.2478/v10039-009-0047-y>
5. Hua MC, Su HM, Lai MW, Yao TC, et al. Palmitoleic and Dihomo-γ-Linolenic Acids Are Positively Associated With Abdominal Obesity and Increased Metabolic Risk in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:628496. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.628496>
6. Zhang Q, Jin K, Chen B, Liu R, et al. Overnutrition Induced Cognitive Impairment: Insulin Resistance, Gut-Brain Axis, and Neuroinflammation. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.884579>
7. Flores-Dorantes MT, Díaz-López YE, Gutiérrez-Aguilar R. Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00863>
8. Baym CL, Khan NA, Monti JM, Raine LB, et al. Dietary lipids are differentially associated with hippocampal-dependent relational memory in prepubescent children. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1026-32. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.079624>
9. Ариповский А.В., Титов В.Н. Физиология среднецепочечных жирных кислот. Физиология, особенности метаболизма и применение в клинике // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2013. — №6. [Aripovskij AV, Titov VN. The medium chain fat acids. Content in food. Physiology, characteristics of metabolism and application in clinical practice. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2013;(6). (In Russ.)]
10. Kopiczko N, Bobrus-Chociey A, Harasim-Symbor E, Tarasów E, et al. Serum concentration of fatty acids in children with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2022;94:111541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111541>
11. Metelcová T, Zamrazilová H, Vaňková M, Hill M, et al. The fatty acid composition of serum phospholipids in adolescents is associated with body composition in early adulthood: an eight-year follow-up study. *Physiol Res*. 2022;29;71(3):349-356. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934880>
12. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, et al. Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults. *Int J Neurosci*. 2008;118(11):1582-93. doi: <https://doi.org/10.1080/00207450701392282>
13. Кузнецова П.И., Романцова Т.И., Логвинова О.В., и др. Функциональная МР-томография головного мозга на фоне медикаментозной коррекции ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 74-82. [Kuznetsova PI, Romantsova TI, Logvinova OV, et al. Functional brain MRI in the setting of drug correction of obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):74-82. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12810>
14. Brooks SJ, Smith C, Stamoulis C. Excess BMI in early adolescence adversely impacts maturing functional circuits supporting high-level cognition and their structural correlates. *Int J Obes (Lond)*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01303-7>
15. Fellows LK. The functions of the frontal lobes: Evidence from patients with focal brain damage. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:19-34. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00002-1>
16. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(4):432. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
17. Lewkowicz N, Piątek P, Namiecińska M, Domowicz M, et al. Naturally Occurring Nervonic Acid Ester Improves Myelin Synthesis by Human Oligodendrocytes. *Cells*. 2019;8(8):786. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8080786>
18. Wegrzyn AB, Herzog K, Gerding A, Kwiatkowski M, et al. Fibroblast-specific genome-scale modelling predicts an imbalance in amino acid metabolism in Refsum disease. *FEBS J*. 2020;287(23):5096-5113. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15292>
19. Shen J, Li J, Hua Y, Ding B, et al. Association between the Erythrocyte Membrane Fatty Acid Profile and Cognitive Function in the Overweight and Obese Population Aged from 45 to 75 Years Old. *Nutrients*. 2022;14(4):914. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14040914>
20. Nuthikattu S, Milenkovic D, Rutledge JC, Villablanca AC. Lipotoxic Injury Differentially Regulates Brain Microvascular Gene Expression in Male Mice. *Nutrients*. 2020;12(6):1771. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061771>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Матвеева Мария Владимировна**, д.м.н., доцент [Mariia V. Matveeva, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moskovsky trakt street, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>; eLibrary SPIN: 3913-5419; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор [Yuliya G. Samoiloa, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; eLibrary SPIN: 8644-8043; e-mail: samoilova_y@inbox.ru

Подчиненова Дарья Васильевна, к.м.н [Daria V. Podchinenova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>; eLibrary SPIN: 2268-7378; e-mail: darvas_42@mail.ru

Олейник Оксана Алексеевна, к.м.н., доцент [Oxana A. Oleynik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>; eLibrary SPIN: 3677-3357; e-mail: oleynikoa@mail.ru

Шулико Людмила Михайловна [Lyudmila M. Shuliko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-2097>; e-mail: ludmila.shuliko.15@gmail.com

Коваренко Маргарита Анатольевна, к.м.н. [Margarita A. Kovarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0364>; eLibrary SPIN: 3905-1170; e-mail: grun-wald@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор [Dmitrii A. Kudlai, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4212-3848>; eLibrary SPIN: 4129-7880; e-mail: d62@lenta.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Подчиненова Д.В., Олейник О.А., Шулико Л.М., Коваренко М.А., Кудлай Д.А. Взаимосвязь уровней свободных жирных кислот с когнитивным статусом и нейровизуализационными характеристиками при ожирении у подростков // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 116-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13017>

TO CITE THIS ARTICLE:

Samoilova YuG, Matveeva MV, Podchinenova DV, Oleynik OA, Shuliko LM, Kovarenko MA, Kudlai DA. The relationship of free fatty acid levels with cognitive status and neuroimaging characteristics in adolescents with obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):116-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13017>