

Можирение и етаболизм

233

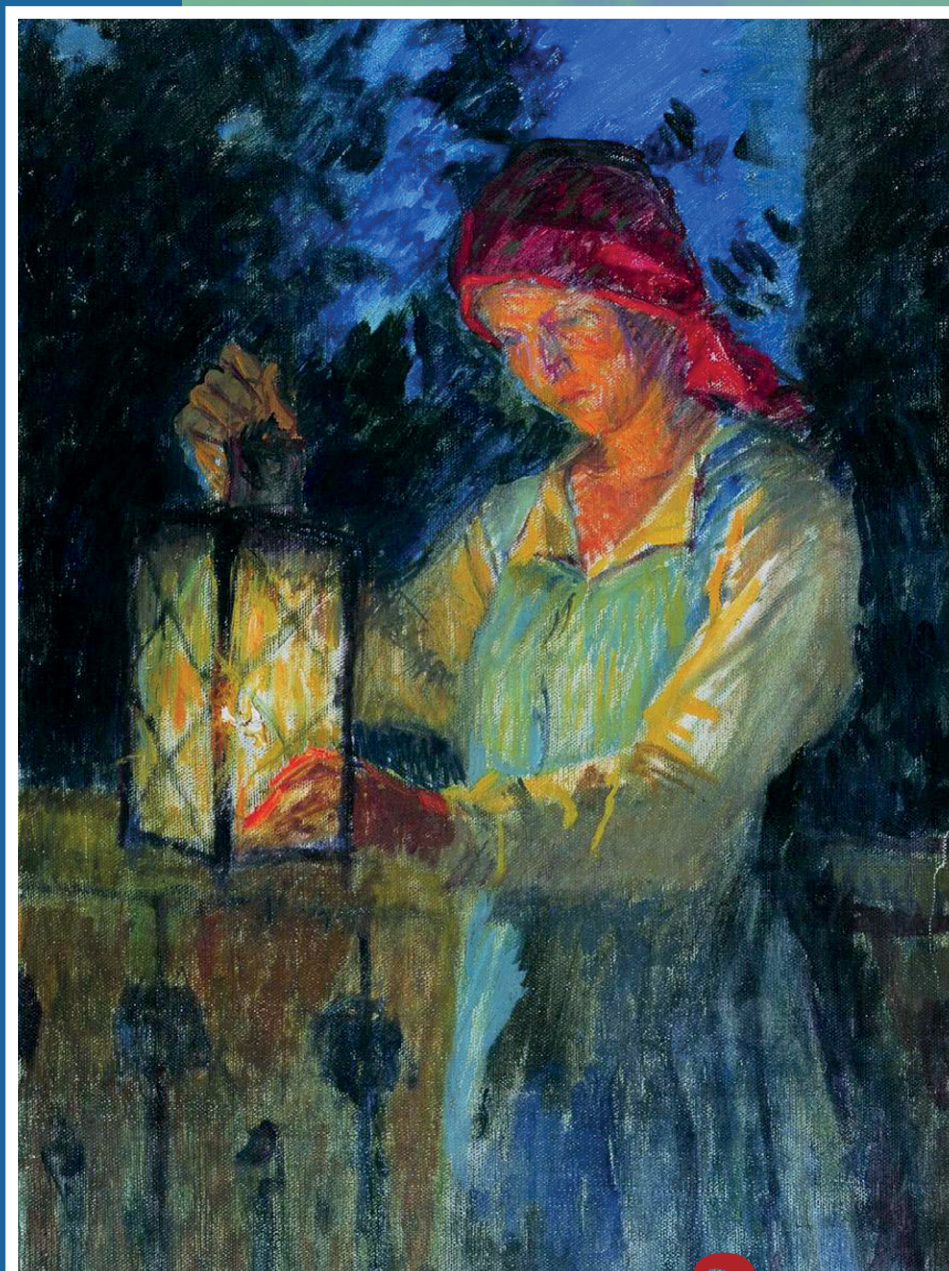
Клинический
случай

241

Научные
исследования

292

Научные
обзоры



С О Д Е Р Ж А Н И Е

Клинический случай

СЛОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМ СО СМЕШАННОЙ СЕКРЕЦИЕЙ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА И ПРОЛАКТИНА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Л.К. Дзеранова, Е.А. Абойшева, Н.С. Федорова, С.Ю. Воротникова,
Е.А. Пигарова, А.М. Лапшина233

Научные исследования

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ГИПОГОНАДИЗМОМ

И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, Я.С. Аллахвердиева, Е.О. Дзантиева,
М.А. Рассказова241

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА, ОСОБЕННОСТЕЙ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

П.Л. Окорочков, А.Л. Калинин, Н.А. Стребкова, М.А. Карева, О.В. Васюкова,
В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина249

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ЮНОШЕСКОГО И МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л.К. Церцвадзе, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, В.С. Василенко257

ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Н.Н. Мусина, Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко, А.П. Зима269

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА/НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D НА ЦИРКАДИАННЫЙ РИТМ КАЛЬЦИЯ КРОВИ

Е.В. Ковалева, А.Р. Айнетдинова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева283

Научные обзоры

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.В. Воронкова, Т.В. Саприна, Е.Б. Букреева, А.П. Зима292

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН

Д.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, О.Ш. Ойроткинова299

ЦЕРАМИДЫ: ФОКУС НА ОЖИРЕНИЕ

Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, Е.В. Белик307

ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: АКЦЕНТ НА ПРЕДСЕРДНОМ ЖИРОВОМ ДЕПО

Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, С.В. Колбасников, О.В. Нилова316



ОЖИРЕНИЕ и МЕТАБОЛИЗМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, №3 2020

Главный редактор – академик РАН
И.И. ДЕДОВ

Редакционная коллегия:

Андреева Е.Н., доктор мед. наук
Бобров А.Е., профессор
Бутрова С.А., канд. мед. наук
Ветшев П.С., профессор
Вознесенская Т.Г., профессор
Голимбет В.Е., доктор биол. наук
Григорьян О.Н., канд. мед. наук
Ивашкин В.Т., академик РАН
Касаткина Э.П., профессор
Мельниченко Г.А., академик РАН
(зам. гл. ред.)
Мкртумян А.М., профессор
Насонов Е.Л., академик РАН
Петеркова В.А., академик РАН
Полуэктов М.Г., канд. мед. наук
Романцова Т.И., профессор (научный редактор)
Симонова Г.И., профессор
Сыркин А.Л., профессор
Трошина Е.А., член-корр. РАН
Чазова И.Е., академик РАН
Шестакова М.В., академик РАН
Яшков Ю.И., доктор мед. наук

Редакционный совет:

Аметов А.С. (Москва, Россия)
Анциферов М.Б. (Москва, Россия)
Вербовая Н.И. (Москва, Россия)
Воробьев С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воронцов А.В. (Москва, Россия)
Ворохобина Н.В. (С.-Петербург, Россия)
Догадин С.А. (Красноярск, Россия)
Залевская А.Г. (С.-Петербург, Россия)
Зубеев П.С. (Нижний Новгород, Россия)
Марова Е.И. (Москва, Россия)
Мицич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)
Третько Н.Д. (Киев, Украина)
Холодова Е.А. (Минск, Белоруссия)

Контакты редакции:

Зав. редакцией

доктор мед. наук Л.К. Дзеранова
+7 (499) 124-34-22 (+67-18),
e-mail: metabol@endocrincentr.ru

Зам. гл. редактора

академик РАН
Мельниченко Галина Афанасьевна
+7 (495) 500-00-96

Научный редактор

проф., д.м.н.
Романцова Татьяна Ивановна
+7 (499) 248-38-66

Отдел переводов:

зав. отд., к.м.н.
Пигарова Екатерина Александровна
+7 (499) 124-34-22 (+33-33)

Учредитель:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России
Российская Ассоциация Эндокринологов

© ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава
России, 2020

Отпечатано в типографии:

Верстка и оформление
А.И. Тюрина

Формат 60х90/8

Печать офсетная

Усл. печ. л. 5,5

Тираж 4000 экз.

Отпечатано с готовых
диапозитивов

ООО «Типография "Печатный
Дел Мастер»

Корректор
Е.В. Селиверстова

109518, г. Москва, 1-й
Грайворонский пр-д, дом 4

Сдано в набор 18.11.2020 г.
Подписано в печать 27.11.20 г.

При перепечатке ссылка
на журнал «Ожирение
и Метаболизм» обязательна

На первой странице обложки – Николай Петрович Богданов-Бельский «Девочка с фонарем»

OBESITY and METABOLISM

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL
JOURNAL

Volume 17 Issue 3 2020

Editor-in-Chief - Ivan I. DEDOV

MD, PhD, Professor, academician of RAS*

Editorial board:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Kasatkina E.P., MD, PhD, Professor (Moscow)
Melnichenko G.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Mkrtumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow)
Nasonov E.L., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Peterkova V.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow)
Romantsova T.I., MD, PhD, Professor (Science editor) (Moscow)
Shestakova M.V., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Simonova G.I., MD, PhD, Professor (Moscow)
Syrkin A.L., MD, PhD, Professor (Moscow)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow)
Vosznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow)

Editorial council:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
Kholodova E.A. (Minsk, Belarus)
Marova E.I. (Moscow, Russia)
Mitsich D. (Belgrad, Serbia)
Nikitin Yu.A. (Novosibirsk, Russia)
Norkus A. (Kaunas, Lithuania)
Smirnova E.N. (Perm, Russia)
Tron'ko N.D. (Kiev, Ukraine)
Verbovaya N.I. (Moscow, Russia)
Vorob'ev S.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Vorohobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhny Novgorod, Russia)

Deputy editor-in-chief – Melnichenko G.A.

+7 (495) 500-00-96

Scientific editor – Romantsova T.I.

+7 (499) 248-38-66

Managing editor – Dzeranova L.K.

+7 (499) 124-34-22 (+67-18)

Translations editor – Pigarova E.A.

+7 (499) 124-34-22 (+33-33)

Founders:

Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)
Russian Association of Endocrinologists (Moscow, Russia)

Publisher:

Endocrinology Research Centre

© Endocrinology Research Centre, 2020

*Russian Academy of Sciences

C O N T E N T S

Case report

DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS OF ADENOMAS WITH MIXED PROLACTIN AND GROWTH HORMONE SECRETION: CASE PRESENTATION

Dzeranova L.K., Aboishava L.A., Fedorova N.S., Vorotnikova S.Y., Pigarova E.A.,
Lapshina A.M.233

Original studies

COMPARATIVE ASSESSMENT OF ENERGY METABOLISM, BODY COMPOSITION AND METABOLIC FEATURES IN CHILDREN WITH HYPOTHALAMIC AND SIMPLE OBESITY

Okorokov P.L., Kalinin A.L., Strebkova N.A., Kareva M.A., Vasyukova O.V.,
Peterkova V.A., Bezlepina O.B.249

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ADOLESCENT AND YOUNG PATIENTS WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME

Tsertsvadze L.K., Avdeeva M.V., Scheglova L.V., Vasilenko V.S.257

IRON METABOLISM PARAMETERS AND INFLAMMATORY STATUS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND DYSLIPIDEMIA

Musina N.N., Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Zima A.P.269

INFLUENCE OF DEFICIENCY OR INSUFFICIENCY OF VITAMIN D ON THE CIRCADIAN RHYTHM OF SERUM CALCIUM LEVEL

Kovaleva E.V., Ajnetdinova A.R., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.283

Reviews

ETIOPATHOGENETIC PARALLELS AND UNRESOLVED ISSUES OF PATHOGENESIS OF COMORBIDITY COPD AND METABOLIC SYNDROME (REVIEW)

Voronkova O.V., Saprina T.V., Bukreeva E.B., Zima A.P.292

GUT MICROBIOTA IS AN ENDOCRINE ORGAN

Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oynotkinova O.S.299

CERAMIDES: FOCUS ON OBESITY

Dyleva Y.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V.307

EPICARDIAL OBESITY AND ATRIAL FIBRILLATION: EMPHASIS ON ATRIAL FAT DEPOT

Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Kolbasnicov S.V., Nilova O.V.316

СЛОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМ СО СМЕШАННОЙ СЕКРЕЦИЕЙ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА И ПРОЛАКТИНА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

© Л.К. Дзеранова, Е.А. Абойшева*, Н.С. Федорова, С.Ю. Воротникова, Е.А. Пигарова, А.М. Лапшина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперпролактинемия — стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Возникающий на фоне гиперпролактинемии симптомокомплекс в первую очередь, заключается в нарушении функции репродуктивной системы. Секретция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин изолированно синтезируется и секретируется клетками гипофиза — лактотропами, но в ряде случаев гиперсекреция пролактина сочетается с избыточной продукцией гормона роста, что характерно для опухолей, исходящих из линии клеток-предшественников лактотропов и соматотропов гипофиза, маммосоматотропов. В этом случае симптомокомплекс гиперпролактинемии сопровождается клиническими проявлениями акромегалии. У пациентов с акромегалией возможно развитие гиперпролактинемии как вследствие компрессии ножки гипофиза, так и при смешанной секреции пролактина и соматотропного гормона клетками аденомы. Совместная дифференцировка лактотропных и соматотропных клеток гипофиза под влиянием фактора транскрипции Pit-1 определяет тесную связь этих клеточных линий и, наиболее вероятно, является одной из причин образования аденом со смешанной секрецией. В литературе описаны случаи отсроченной инициации секреции соматотропного гормона у пациентов с ранее диагностированными пролактиномами.

Клинические проявления гиперпролактинемии могут стать причиной обращения пациентов к врачу до развития внешних изменений, характерных для акромегалии. Необходимо внимательное отношение как к первичной диагностике, так и к клиническому течению заболевания у пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза: при первичном обследовании необходимо провести полноценную оценку гормонального статуса с обязательным исследованием инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), при дальнейшем наблюдении пациента целесообразно рассмотреть не только оценку снижения уровня пролактина и уменьшения размеров аденомы при лечении агонистами дофаминовых рецепторов, но и периодическое определение уровня ИФР-1. Аденомы гипофиза со смешанной секрецией соматотропного гормона и пролактина могут характеризоваться более неблагоприятным прогнозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза; акромегалия; пролактинома; соматотропинома.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS OF ADENOMAS WITH MIXED PROLACTIN AND GROWTH HORMONE SECRETION: CASE PRESENTATION

© Larisa K. Dzeranova, Lizaveta A. Aboishava*, Natalya S. Fedorova, Svetlana Y. Vorotnikova, Ekaterina A. Pigarova, Anastasiya M. Lapshina

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Hyperprolactinemia is a persistent excess of prolactin in the blood serum. The symptom complex of hyperprolactinemia primarily consists of disturbances in function of the reproductive system. The secretion of prolactin is under complex neuroendocrine control, which involves factors of different nature: neurotransmitters, hormones of the peripheral endocrine glands. In most cases, prolactin is secreted by pituitary cells - lactotrophs, but in some cases, hypersecretion of prolactin is combined with an excess production of growth hormone, which is typical for tumors originating from the line of progenitor cells of lactotrophs and somatotrophs of the pituitary gland, mammosomatotrophs. In this case, symptoms of hyperprolactinemia are accompanied by clinical manifestations of acromegaly. In patients with acromegaly, the cause of hyperprolactinemia may be pituitary stalk compression or mixed secretion of prolactin and growth hormone. Differentiation of lactotropic and somatotrophic pituitary cells is determined by transcription factor Pit-1. These cell lineages are closely connected, and this may be one of the reasons for formation of tumors with mixed secretion. Reports of late presentation of acromegaly in patients previously diagnosed with prolactinomas have also been described in literature.

Clinical manifestations of hyperprolactinemia can cause the patient to seek doctor's attention before acromegalic changes in appearance develop. Careful attention is needed both to the primary diagnosis and to the clinical course of the disease in patients with hyperprolactinemia and pituitary adenoma: full assessment of hormonal status with mandatory evaluation of IGF-1 is crucial at initial examination, during further observation it may be advised to consider periodic evaluation of IGF-1 in addition to assessment of prolactin and the size of adenoma. Pituitary adenomas with mixed secretion may have a poorer prognosis.

KEYWORDS: pituitary adenoma; acromegaly; prolactinoma; growth hormone secreting pituitary adenoma.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперпролактинемия — стойкое избыточное содержание пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови. Возникающий на фоне гиперпролактинемии симптомокомплекс, в первую очередь, заключается в нарушении функции репродуктивной системы. Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере ПРЛ изолированно синтезируется и секретируется клетками гипофиза — лактотропами, но в ряде случаев гиперсекреция ПРЛ сочетается с избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ), что характерно для опухолей, исходящих из линии клеток-предшественников лактотропов и соматотропов гипофиза, маммосоматотропов. В этом случае симптомокомплекс гиперпролактинемии сопровождается клиническими проявлениями акромегалии [1].

Акромегалия — редкое, тяжелое заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста, чаще всего аденомой гипофиза. Распространенность акромегалии составляет примерно 2,8–13,7 случаев на 100 тыс. населения [1]. Акромегалия характеризуется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез и различных видов метаболизма [2].

Постепенное развитие патологических изменений нередко приводит к задержке диагностики на 5–10 и более лет от начала развития заболевания [3]. Длительное течение заболевания ассоциировано с развитием поражения органов и систем, которое может быть необратимым даже при достижении нормализации уровня СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Первое место в структуре смертности больных с акромегалией занимают сердечно-сосудистые заболевания, также большую значимость имеют респираторные (апноэ сна, дыхательная недостаточность) и метаболические нарушения (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, дислипидемия) [4]. Ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют избежать развития тяжелых осложнений акромегалии и снизить смертность больных.

Нередко причиной обращения пациенток с акромегалией за медицинской помощью являются нарушения менструального цикла. Физиологическим субстратом репродуктивной дисфункции у пациенток с акромегалией могут быть гиперпролактинемия, масс-эффект опухоли и прямое влияние СТГ и ИФР-1 [5]. Гиперпролактинемия, вызванная компрессией ножки гипофиза или смешанной секрецией СТГ и ПРЛ, развивается приблизительно у 30% пациентов с акромегалией [6]. Клинические проявления гиперпролактинемии могут быть причиной обращения женщины к специалисту до развития явных внешних изменений, связанных с избыточной секрецией гормона роста. Крайне важна настороженность эндокринологов и смежных специалистов по отношению к гиперпролактинемии как к одной из «масок» акромегалии.

Согласно классификации ВОЗ 2017 г., к соматотропным аденомам относятся плотногранулированные (30–40%) и редкогранулированные аденомы (20–30%), маммосоматотропные аденомы (5–8%) и смешанные аденомы из соматотропных и лактотропных клеток (20–25%) [7]. Для дифференциации маммосоматотропных и смешанных аденом необходимо проведение электронной микроскопии [7]. В маммосоматотропных аденомах секреция ПРЛ и СТГ происходит совместно в одной клетке, а в смешанных аденомах из соматотропных и лактотропных клеток — в разных клетках. Лактотропные аденомы морфологически представлены тремя типами: редкогранулированные, плотногранулированные аденомы и ацидофильно-клеточные аденомы из стволовых клеток. Ацидофильно-клеточная аденома из стволовых клеток может стать причиной акромегалии и гиперпролактинемии. Среди пациентов, прооперированных по поводу акромегалии, встречается в 0,8% случаев [7]. Согласно классификации ВОЗ 2017 г., в отдельную группу выделены плюригормональные аденомы — PIT1-позитивные аденомы, СТГ/ПРЛ/ТТГ-продуцирующие гормонально-активные аденомы. По данным исследования послеоперационных материалов, плюригормональные аденомы гипофиза являются причиной акромегалии в 3–6% случаев [7].

Обоснование связи лакто- и соматотропных клеток

Тесная связь лактотропных и соматотропных клеток гипофиза определяется особенностями развития клеток аденогипофиза. Дифференцировка клеток гипофиза происходит под контролем факторов транскрипции, таких как T-pit, RPx/Hesx-1, Ptx1, Ptx2, Lhx3/P-lim, Prop-1, Pit-1, SF-1, NeuroD-1, GATA-2 [8]. Транскрипционный фактор Pit-1 регулирует дифференциацию клеток аденогипофиза в соматотропные, лактотропные и тиротропные клетки [9]. GHRH-R, эстрогеновый рецептор (ER) и GATA-2 — ко-факторы, играющие вспомогательную роль и содействующие влиянию Pit-1. Гипофизарные аденомы сохраняют способность подчиняться действию транскрипционных факторов и ко-факторов. Так, соматотропные аденомы регулируются Pit-1 и GHRH-R, пролактотропные — Pit-1 и ER, тиреотропиномы — Pit-1 и GATA-2 [9]. Совместная дифференцировка клеточных линий является одной из причин образования аденом с сочетанной секрецией [10].

Развитие и функционирование аденогипофиза находятся под влиянием гипоталамических и периферических гормонов, гипофизарных факторов роста и цитокинов. В образование аденомы гипофиза вовлечен каскад событий, вызванных как генетическими изменениями, так и гипоталамическими эндокринными и паракринными ростовыми факторами. Развитие смешанной секреции также может быть связано с изменениями в разных звеньях этой цепи регуляции. Так, например, описан случай инициации секреции СТГ в аденоме, до этого секретировавшей только ПРЛ, ассоциированной с появлением *de novo* мутации в гене *GNAS* [11]. Мутация в гене *GNAS* является самой частой соматической мутацией у пациентов с акромегалией и встречается с частотой около 40% [12].

Митрофанова Л.Б. и соавт. исследовали наличие плюригормональных клеток в материалах аденогипофиза

взрослых людей [8]. По результатам исследования авторы подтвердили гипотезу о ко-экспрессии ПРЛ, СТГ и ТТГ с другими гормонами аденогипофиза и предположили, что в аденогипофизе в течение жизни сохраняется некоторое количество плюригормональных клеток, способных стать источником развития аденом при воздействии пусковых факторов [8].

Клинические особенности аденом со смешанной секрецией

Диагностика аденом гипофиза со смешанной секрецией СТГ и ПРЛ может представлять трудности для практикующих врачей. Основное значение имеет проведение дифференциальной диагностики опухолей с изолированной секрецией ПРЛ и СТГ и смешанных аденом гипофиза.

У пациентов с пролактиномами уровень ПРЛ, как правило, коррелирует с размерами аденомы. При макроаденомах ПРЛ обычно превышает 250 нг/л (5300 мМЕ/л) и практически у всех составляет более 100 нг/л (2120 мМЕ/л). У большинства пациентов с микропролактиномами уровень ПРЛ варьирует от 50 до 150 нг/л (1060–3180 мМЕ/л) [13]. Тем не менее даже при получении клинических данных, соответствующих наличию у пациента пролактиномы (корреляции уровня гиперпролактинемии с размерами аденомы, снижение уровня ПРЛ и размеров аденомы на фоне применения агонистов дофамина), у лечащего врача должна сохраняться настороженность относительно акромегалии. Согласно клиническим рекомендациям Эндокринного общества, у пациентов с гиперпролактинемией рекомендовано проведение обследования на предмет наличия акромегалии [14]. Более того, опубликованы данные, свидетельствующие о возможности отсроченного развития акромегалии у пациентов, длительно наблюдавшихся по поводу пролактиномы и ранее имевших нормальный уровень ИФР-1, что обуславливает целесообразность проведения периодической, а не единовременной оценки уровня ИФР-1 [11, 15–17].

В 2010 г. были опубликованы данные одномоментного исследования с участием 121 пациента с пролактиномой без фенотипических признаков акромегалии, находящихся на терапии агонистами дофаминовых рецепторов [18]. По итогам исследования, у 4,1% пациентов, находящихся на эффективной терапии агонистами дофаминовых рецепторов (нормализация уровня пролактина и уменьшение размеров аденомы на фоне лечения один из критериев включения в исследование), была обнаружена активная акромегалия.

Клинические проявления СТГ/ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза обуславливаются гормональной секрецией и масс-эффектами опухоли. В настоящее время нет определенных клинических характеристик, которые могли бы служить вспомогательным фактором в понимании, какой морфологический тип аденомы вызывает симптомы у пациента.

При сравнении данных двух групп пациентов с акромегалией, разделенных по результатам иммуногистохимического исследования послеоперационного материала на группу с ПРЛ/СТГ-положительными аденомами и только СТГ-положительными, был сделан вывод о более

частом проявлении акромегалоидных изменений внешности, избыточного потоотделения, головных болей и сниженного либидо в группе пациентов с ПРЛ/СТГ-положительными аденомами [19]. Также в группе смешанной секреции был отмечен более высокий уровень ИФР-1 и ПРЛ.

В то же время в ином исследовании при сравнении двух групп пациентов, разделенных на основании предоперационных лабораторных исследований СТГ и ПРЛ, были получены противоположные результаты [20]. У пациентов с предоперационным повышением СТГ и ПРЛ при сравнении с группой, в которой отмечалось повышение только СТГ, были выявлены меньшая выраженность акромегалоидных изменений внешности и относительно более низкий уровень СТГ на фоне более выраженных нарушений менструального цикла и галактореи [20].

При сравнении характеристик гиперпролактинемии у пациентов с сочетанием акромегалии и гиперпролактинемии и пациентов, имевших только гиперпролактинемия, были получены данные об относительно более низких значениях ПРЛ сыворотки крови у пациентов с сочетанием гиперсекреции СТГ и ПРЛ [21].

Возможно, причиной противоречивых результатов исследований является множество морфологических вариантов аденом, способных секретировать ПРЛ и СТГ. Важно отметить, что меньшая выраженность симптомов акромегалии может быть одной из причин недообследования пациентов и длительного лечения заболевания как пролактиномы. Своевременная диагностика и лечение акромегалии значительно улучшают прогноз пациентов.

Мы бы хотели представить два клинических случая аденом у пациенток с секрецией СТГ и ПРЛ.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 1

Пациентка 3. впервые отметила нарушение менструального цикла в 2008 г. в возрасте 30 лет, когда в течение года после окончания грудного вскармливания не восстановились менструации. В октябре 2010 г. при обращении к эндокринологу впервые выявлена гиперпролактинемия, назначен агонист дофамина — бромокриптин 7,5 мг в день. Лечащим врачом был исключен феномен макропролактинемии, проведена оценка уровней гормонов щитовидной железы, тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) — результаты соответствовали референсным значениям. При проведении МРТ гипофиза в декабре 2010 г. выявлена макроаденома размерами 12х8х8 мм. С декабря 2010 г. пациентка переведена на терапию каберголином с постепенным увеличением дозы максимально до 4 мг в неделю.

Несмотря на терапию, стабильной нормализации уровня ПРЛ достичь не удавалось (рис. 1). Клинически заболевание длительно проявлялось нарушением менструального цикла (олигоменорея, опсоменорея), слабостью, утомляемостью.

На фоне приема каберголина отмечалась отрицательная динамика размеров образования. По данным МРТ головного мозга от 2015 г., размеры аденомы

Динамика уровня пролактина и дозы каберголина (Достинекс)

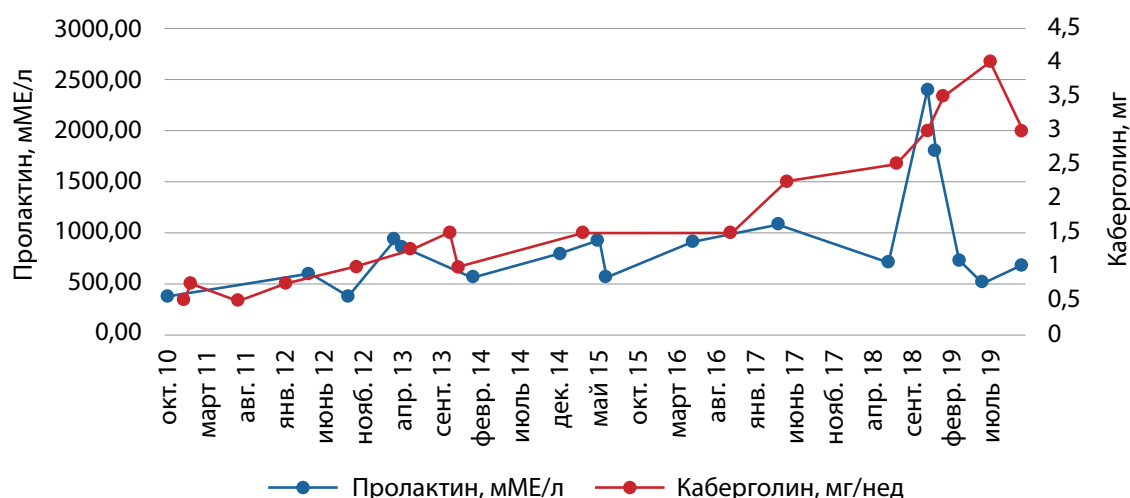


Рисунок 1. Динамика показателей пролактина и дозы каберголина с начала заболевания до проведения хирургического лечения

составляли 16х15х11 мм, в 2018 г. — 23х15х13 мм. Течение заболевания было расценено как частичная резистентность к агонистам дофамина.

В ноябре 2019 г. больная поступила для определения тактики дальнейшего лечения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При подробном расспросе пациентки выяснено, что в последние два года появились изменения во внешности — увеличение размера ноги с 38 до 39, размера кольца, а также усиление потливости. Жалобы на слабость, головную боль и нарушение менструального цикла по типу олигоменореи сохранялись. Ежедневная доза каберголина при поступлении составляла 3 мг в неделю. По данным проведенного гормонального обследования выявлено повышение пролактина — 675,7 мЕд/л (64–395). Учитывая наличие характерных для акромегалии жалоб, также проведено исследование уровня ИФР-1,

по результатам которого было выявлено значительное повышение показателя — 684,7 нг/мл (82–283). Пациентке был установлен диагноз акромегалии. При проведении обследования на предмет осложнений акромегалии у пациентки выявлена гипертоническая болезнь 1 степени.

По данным МРТ головного мозга — макроаденома с супра-, пара-, инфраселлярным распространением размерами 17х19х17 мм (рис. 2). Учитывая данные проведенного обследования, характер секреции аденомы был расценен нами как смешанный, характерный для маммосоматотропиномы, и пациентка направлена на хирургическое лечение. Снижение показателя СТГ на 6-е сутки после транссфеноидальной аденомэктомии до 0,599 нг/мл свидетельствовало в пользу ремиссии акромегалии. Также было достигнуто снижение уровня пролактина до 30,8 мЕд/л (64–395).

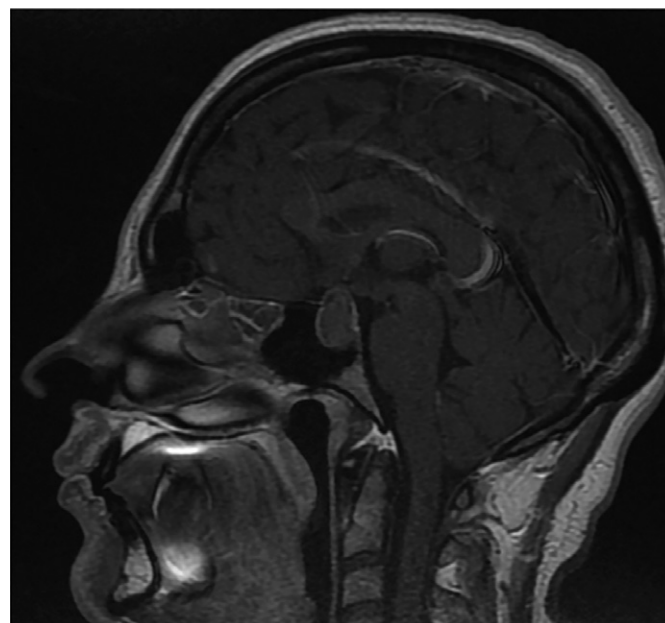
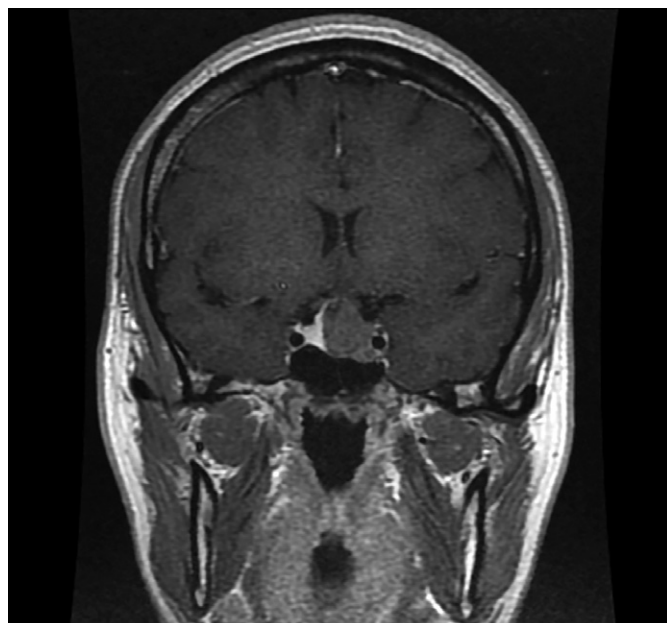


Рисунок 2. Макроаденома с супра-, пара-, инфраселлярным распространением размерами 17х19х17 мм

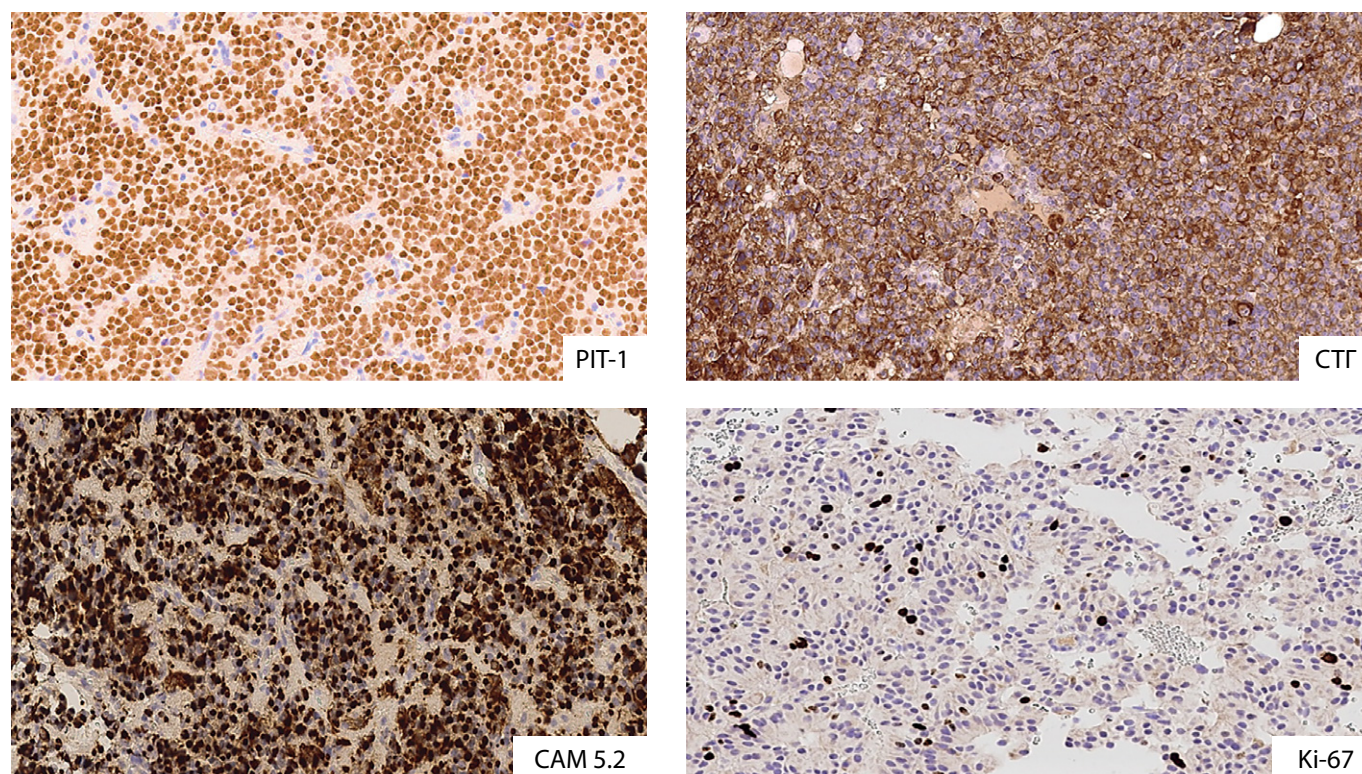


Рисунок 3. Экспрессия PIT-1, СТГ. Визуализация фиброзных телец при окрашивании к низкомолекулярному цитокератину (CAM 5.2). Индекс Ki-67=10,6%

При проведении иммуногистохимического исследования использованы панели антител на СТГ, ПРЛ, низкомолекулярный цитокератин CAM5.2, PIT-1, рецепторы эстрогенов альфа, Ki-67, дофаминовые рецепторы 2 типа, соматостатиновые рецепторы 2 и 5 типа. По результатам исследования экспрессия маркеров соответствовала наличию у пациентки редкогранулированной соматотропиномы (выраженная экспрессия PIT-1, позитивные клетки в опухоли к СТГ и ПРЛ, окрашивание к низкомолекулярному цитокератину в виде фиброзных телец, отсутствие экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа (рис. 3)). Выявлена умеренно выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2 и 5 подтипов, положительная иммуноэкспрессия дофаминовых рецепторов 2 типа. Примечательно также высокое значение Ki-67% — 10,6%.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 2

Пациентка Е. в 2011 г. самостоятельно забеременела, до беременности менструальный цикл был регулярным. В течение лактации длительностью 1 год и 7 месяцев менструальный цикл не восстановился, после завершения лактации отмечалась олигоменорея. Также после родов пациентка впервые отметила увеличение размера кистей и выраженную отечность рук, однако значимости этим явлениям не придавала.

С 2013 г. пациентка наблюдалась у гинеколога по поводу нарушений менструального цикла, гормональных исследований не проводилось. Гинекологом была инициирована терапия препаратами гестагенов без положительной динамики. В январе 2016 г. проведено исследование уровня ПРЛ, и выявлена умеренная гипер-

пролактинемия — 29,27 нг/мл (4,79–23,30), инициирована терапия оригинальным каберголином Достинекс 0,5 мг 1 раз в неделю, на фоне чего достигнута нормо-пролактинемия.

В феврале 2016 г. пациентка впервые обратилась к эндокринологу. В ходе сбора анамнеза выявлены жалобы, характерные для акромегалии, — небольшое утолщение пальцев рук и увеличение размера обуви, периодическое ощущение онемения рук (проявление синдрома карпального канала). По результатам лабораторных исследований ИФР-1 повышен до 985,0 нг/мл (117–329), СТГ — более 40,0 нг/мл (до 8). По данным МРТ — макроаденома 16x18x20 мм с супра-, пара- и инфраселлярным распространением. Пациентке была проведена трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия, результаты послеоперационных исследований свидетельствовали в пользу ремиссии заболевания (подавление СТГ менее 1 нг/мл при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) на 7-е сутки после операции).

Результаты иммуногистохимического исследования соответствовали наличию маммосоматотропиномы (положительная иммуноэкспрессия к СТГ, ПРЛ и PIT-1, большинства клеток — к низкомолекулярному цитокератину, 1–2% клеток — к эстрогеновым рецепторам альфа (рис. 4)).

В 2017 г. на фоне нормализации гормональных показателей пациентка забеременела второй раз, беременность протекала без осложнений, период грудного вскармливания составил 1 год и 5 месяцев. Менструальный цикл восстановился через 9 месяцев после родов. На данный момент у пациентки сохраняется ремиссия акромегалии и гиперпролактинемии.

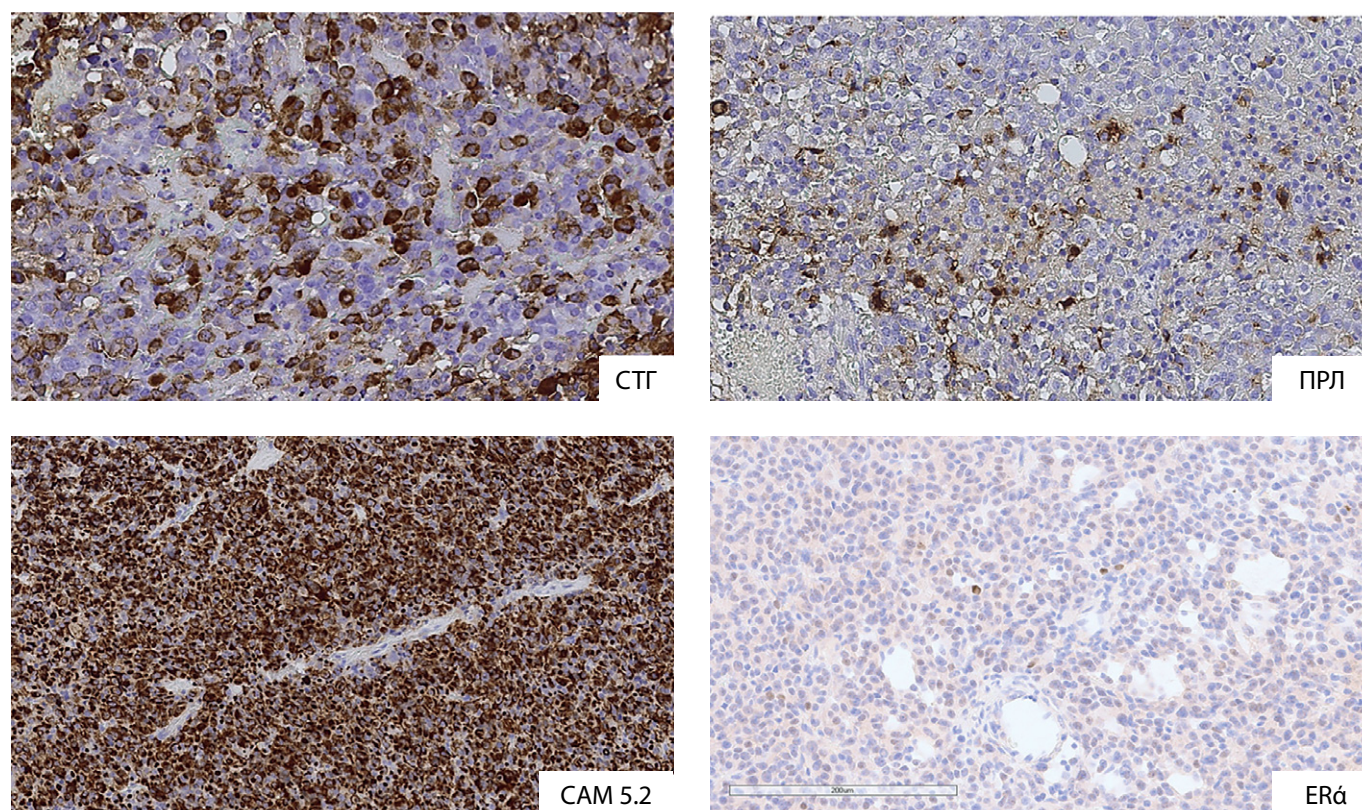


Рисунок 4. Положительная иммуноэкспрессия клеток к соматотропному гормону, низкомолекулярному цитокератину. В 1–2% клеток — положительная иммуноэкспрессия к пролактину и эстрогеновым рецепторам альфа

ОБСУЖДЕНИЕ

В случае пациентки 3. длительное отсутствие внимания лечащего врача к оценке уровня ИФР-1 отсрочило своевременные диагностику и лечение. Проплактиномы являются самыми частыми аденомами гипофиза с распространенностью 25 до 63 на 100 тыс. населения [22], безусловно, превышающей таковую для акромегалии. При наличии у пациента гиперпролактинемии и аденомы гипофиза пролактиннома действительно является вероятным диагнозом, однако нужно учитывать возможность как смешанной секреции, так и вторичной гиперпролактинемии из-за компрессии ножки гипофиза.

В течение длительного периода (около 7 лет) единственными жалобами пациентки 3. были нарушение менструального цикла и слабость, характерные для гиперпролактинемии. Учитывая наличие в анамнезе высоких значений ПРЛ сыворотки крови (более 2000 мМЕ/л) и иммуноэкспрессию пролактина при проведении иммуногистохимического исследования, мы полагаем, что гиперпролактинемия в данном случае была вызвана секрецией гормона аденомой. Одной из вероятных гипотез, объясняющих течение заболевания пациентки, является не одновременная инициация секреции ПРЛ и СТГ.

В работе 2003 г. Andersen M. и соавт. были опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за группой 78 пациентов с пролактиномой. Всем пациентам регулярно проводилось исследование уровня ИФР-1. По итогам исследования у 8 пациентов с пролактиномой отмечено повышение уровня ИФР-1, у 3 из них развились как клинические, так и биохимические проявления акромегалии (повышение уровня ИФР-1 и отсутствие снижения

СТГ по результатам ОГТТ, удовлетворяющие критериям постановки диагноза) [17]. Авторами предположено наличие группы пациентов с аденомами гипофиза, у которых секреция ПРЛ и СТГ развивается не одновременно, и рекомендовано ежегодное измерение уровня ИФР-1 у пациентов, наблюдающихся по поводу пролактиномы. Схожие данные опубликованы различными авторами в клинических случаях. Dessimoz C. и соавт. описали повышение уровня ИФР-1 и развитие клинической картины акромегалии у пациентки, длительно наблюдавшейся по поводу гиперпролактинемии [16]. Два клинических случая развития акромегалии у пациентов после 10- и 20-летнего периода наблюдения по поводу пролактиномы описали Manuylova E. и соавт. [15]. Авторы подчеркивают, что пациенты длительно принимали агонисты дофаминовых рецепторов, и это позволило добиться контроля симптомов гиперпролактинемии и нормализации уровня ПРЛ. Опубликован клинический случай инициации секреции СТГ у пациентки с агрессивной пролактиномой и мутацией в гене *GNAS*, сопровождающейся развитием резистентности к агонистам дофаминовых рецепторов после 15 лет лечения [11].

Таким образом, случаи развития акромегалии у пациентов, длительно наблюдавшихся по поводу гиперпролактинемии, описаны многими авторами. Механизмы, лежащие в основе возможного изменения гормонального профиля клеток аденомы, в настоящее время не до конца ясны и, предположительно, могут быть связаны как с развитием *de novo* мутации, позволяющей клетке секретировать СТГ, так и с потерей клеткой дифференцировки и переходом на более раннюю стадию своего развития.

Данные клинические наблюдения подтверждают важность внимательного отношения как к диагностике, так и к клиническому течению заболевания. При первичном обследовании пациента с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза необходимо провести оценку гормонального статуса с обязательным исследованием ИФР-1 [14]. При дальнейшем наблюдении пациента целесообразно рассмотреть не только оценку снижения ПРЛ и уменьшения размеров аденомы при лечении агонистами дофаминовых рецепторов, но и периодическое определение уровня ИФР-1.

У пациентов с акромегалией методом выбора является хирургическое лечение — проведение трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии [23]. У пациентов с пролактиномами приоритет отдается консервативному лечению, золотым стандартом которого является каберголин (оригинальный препарат Достинекс) [13, 14]. При применении каберголина достижение значительного уменьшения или полного исчезновения опухоли возможно у 80% и 58% впервые леченных пациентов с макропролактиномами соответственно [24]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, длительность лечения каберголином должна составлять не менее 2 лет при условии нормализации уровня ПРЛ и уменьшения размеров опухоли [25].

У пациентов со смешанной секрецией СТГ и ПРЛ применение агонистов дофаминовых рецепторов также уместно в рамках купирования гиперпролактинемии. Однако данная группа препаратов имеет ограниченную эффективность в нормализации уровней СТГ и ИФР-1 [18]. По данным приведенных выше клинических случаев отсроченной манифестации секреции СТГ аденомами, ранее диагностированными как пролактиномы, и исследования Rosario P.W. и соавт., манифестация секреции СТГ происходила на фоне приема пациентами агонистов дофаминовых рецепторов [11, 15–18].

В послеоперационном периоде иммуногистохимический метод исследования дает окончательный вердикт касательно морфологического типа аденомы и является ценным для определения прогноза и выбора оптимальной тактики дальнейшего наблюдения и лечения. Аденомы со смешанной секрецией СТГ и ПРЛ могут характе-

ризоваться более неблагоприятным прогнозом, однако этот вопрос требует дальнейших исследований [19, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для правильной диагностики заболевания у пациентов с аденомами гипофиза крайне важна адекватная оценка гормонального статуса опухоли при первичном обращении. Тесная связь сомато- и лактотропных клеток аденогипофиза, наличие общих предшественников определяют развитие аденом со смешанной ПРЛ/СТГ-секрецией. Учитывая литературные данные о возможности одновременной инициации секреции СТГ и ПРЛ, необходимо внимательное отношение к клиническому течению заболевания и при необходимости периодическое измерение ИФР-1. Аденомы со смешанной ПРЛ/СТГ-секрецией могут характеризоваться более неблагоприятным прогнозом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — концепция и идея статьи, получение данных, написание статьи; Абойшева Е.А. — концепция статьи, получение данных, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Федорова Н.С. — анализ данных, написание статьи; Пигарова Е.А. — концепция статьи, внесение в рукопись существенных правок; Воротникова С.Ю. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Лапшина А.М. — получение данных, интерпретация результатов, внесение в рукопись существенных правок. 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.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и Метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
2. Молитвословова Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении // Проблемы эндокринологии. — 2011. — Т. 57. — №1. — С. 46–59. [Molivoslovova NN. Acromegaly: recent progress in diagnostics and treatment. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):46-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201157146-59>
3. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20(1):22-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8>
4. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1):46-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>
5. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female Gonadal Function before and after Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4518-4525. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2815>
6. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012(10):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/540398>
7. Syro LV, Rotondo F, Serna CA, Ortiz LD, Kovacs K. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH cell hyperplasia of the pituitary. *Pituitary*. 2017;20(1):84-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0748-8>
8. Mitrofanova LB, Konovalov P V., Krylova JS, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Plurihormonal cells of normal anterior pituitary: Facts and conclusions. *Oncotarget*. 2017;8(17):29282-29299. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16502>
9. Osamura RY, Egashira N, Miyai S, et al. Molecular pathology of the pituitary. In: George Kontogeorgos, Kalman Kavacs, editors. *Molecular Pathology of the Pituitary*. Front Horm Res. Basel, Karger. 2004;32:20-33.
10. Labadzhyan A, Melmed S. Plurihormonal Adenomas. In: Tritos N.A., Klibanski A., editors. *Prolactin Disorders: From Basic Science to Clinical Management*. Humana Press; 2019: 205–217.
11. Lania AG, Ferrero S, Pivonello R, et al. Evolution of an Aggressive Prolactinoma into a Growth Hormone Secreting Pituitary Tumor Coincident with GNAS Gene Mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1360>

12. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):10-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0789-7>
13. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
14. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-288. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
15. Manuylova E, Calvi LM, Hastings C, et al. Late presentation of acromegaly in medically controlled prolactinoma patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2016;2016(2):273-288. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0069>
16. Dessimoz C, Browaeys P, Maeder P, et al. Transformation of a Microprolactinoma into a Mixed Growth Hormone and Prolactin-Secreting Pituitary Adenoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;2(2):273-288. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00116>
17. Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Schroeder H, Hagen C. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;2(2):17-22. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490017>
18. Rosário PW, Purisch S. Biochemical acromegaly in patients with prolactinoma during treatment with dopaminergic agonists. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):546-549. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000600006>
19. Rick J, Jahangiri A, Flanagan PM, et al. Growth hormone and prolactin-staining tumors causing acromegaly: a retrospective review of clinical presentations and surgical outcomes. *J Neurosurg*. 2019;131(1):147-153. doi: <https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS18230>
20. Wang M, Mou C, Jiang M, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):797-802. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1119>
21. Huan C, Cui G, Ren Z. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences with hyperprolactinemia patients. *Pak J Pharm Sci*. 2015;28(2 Suppl):713-718.
22. Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary*. 2020;23(1):1-2. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01025-y>
23. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-3951. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
24. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(5):436-444. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346388>
25. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 19–26. [Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):19-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359619-26>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Абойшева Елизавета Андреевна**, ординатор [Lizaveta A. Aboishava, resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0306-6588>; eLibrary SPIN 3828-3502; e-mail: lizaveta.aboisheva@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Федорова Наталья Сергеевна, к.м.н. [Natalya S. Fedorova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9816-5043>; eLibrary SPIN: 6599-5612; e-mail: fedorova.n.s.12@gmail.com

Воротникова Светлана Юрьевна [Svetlana Y. Vorotnikova, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasiya M. Lapshina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; eLibrary SPIN: 1582-5033; email: nottoforget@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Абойшева Е.А., Федорова Н.С., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Лапшина А.М. Сложности в диагностике аденом со смешанной секрецией соматотропного гормона и пролактина: описание клинических случаев // Ожирение и метаболизм. – 2020. — Т. 17. — №3. — С. 233–240. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12669>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Aboishava LA, Fedorova NS, Vorotnikova SY, Pigarova EA, Lapshina AM. Difficulties in diagnosis of adenomas with mixed prolactin and growth hormone secretion: case presentation. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):233–240. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12669>

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ГИПОГОНАДИЗМОМ

© И.А. Хрипун*, С.В. Воробьев, Я.С. Аллахвердиева, Е.О. Дзантиева, М.А. Рассказова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Обоснование. Общность патогенетических связей сахарного диабета 2 типа (СД2), дефицита тестостерона (Т) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обозначила новое направление в изучении взаимного влияния данных состояний. Было установлено, что у мужчин с СД2 и гипогонадизмом НАЖБП выражена более значимо, чем у эугонадных пациентов, и ассоциирована с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, нарушениями липидного обмена и дисфункцией жировой ткани. Однако исследования о влиянии заместительной терапии тестостероном (ЗТТ) на выраженность НАЖБП у мужчин с гипогонадизмом не проводились.

Цель. Оценить влияние ЗТТ на выраженность НАЖБП у мужчин с СД2 и гипогонадизмом.

Методы. Больным проводили оценку антропометрических данных и биохимических показателей (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, иммунореактивный инсулин, индекс НОМА, гликированный гемоглобин, липидограмма), выполняли иммуноферментные исследования (лютеинизирующий гормон, общий Т, глобулин, связывающий половые гормоны, резистин, адипонектин, лептин), магнитно-резонансную томографию с определением фракции жира печени.

Результаты. Исследование включало 60 мужчин с СД2 и гипогонадизмом (средний возраст 54 [49; 57] года), которые были рандомизированы в 2 группы: 1 (n=30) – пациенты, получавшие ЗТТ 1% трансдермальным гелем Т в дозе 50 мг в сутки в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии; 2 (n=30) – больные, находившиеся на стандартной сахароснижающей терапии. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Терапия Т была ассоциирована со снижением уровней ферментов печени: АСТ на 31%, АЛТ на 21%, и ГГТП на 15,9% ($p < 0,05$) и печеночной фракции жира в 1,7 раза, что отражает регресс воспалительной активности в печени. Более того, ЗТТ улучшала функцию жировой ткани – снижала концентрации лептина в 1,4 раза и резистина в 1,5 раз, что сопровождалось увеличением уровня адипонектина в 1,3 раза ($p < 0,01$). Применение ЗТТ способствовало уменьшению выраженности висцерального ожирения, снижению гиперинсулинемии в 1,5 раза, индекса инсулинорезистентности НОМА в 2,2 раза, показателей гликемии натощак и уровня HbA1c при неизменной сахароснижающей терапии. Со стороны липидного обмена на фоне ЗТТ наблюдалось статистически значимое снижение уровней общего холестерина и триглицеридов. Таким образом, снижение дисфункции жировой ткани и инсулинорезистентности на фоне ЗТТ можно рассматривать как патогенетический механизм, ответственный за снижение воспаления в печени и степени выраженности стеатоза при НАЖБП, что потенциально оказывает превентивное влияние на формирование фиброза и цирроза печени у таких пациентов.

Заключение. ЗТТ у мужчин с СД2 и гипогонадизмом способствует регрессу воспалительной активности в печени и уменьшению выраженности стеатоза гепатоцитов, что отражается в снижении уровня печеночных ферментов и фракции печеночного жира по данным МРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заместительная терапия тестостероном; неалкогольная жировая болезнь печени; гипогонадизм; сахарный диабет; печень; андрогенный дефицит; тестостерон.

NEW OPPORTUNITIES FOR THE CORRECTION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HYPOGONADISM

© Irina A. Khripun*, Sergey V. Vorobyev, Yanina S. Allakhverdieva, Elizaveta O. Dzantieva, Maria A. Rasskazova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

BACKGROUND: The common pathogenetic relations of type 2 diabetes mellitus (T2DM), testosterone (T) deficiency and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have indicated a new direction in the study of their mutual influence. It was found that NAFLD is more pronounced in men with T2DM and hypogonadism than in eugonadal patients and associated with hyperinsulinemia, insulin resistance, impaired lipid metabolism and adipose tissue dysfunction. However, the effects of testosterone replacement therapy (TRT) on the severity of NAFLD in men with hypogonadism have not been studied.

AIMS: To study the effect of TRT on the severity of NAFLD in men with T2DM and hypogonadism.

MATERIALS AND METHODS: Anthropometric data, biochemical parameters (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), glucose, immunoreactive insulin, HOMA index, glycosylated hemoglobin, lipidogram), ELISA analysis (total T, LH, sex hormone binding globulin, resistin, adiponectin, leptin), as well as magnetic resonance imaging with determination of the liver fat fraction were examined.

RESULTS: The study included 60 men with T2DM and hypogonadism (mean age 54 [49; 57] years), who were randomized into 2 groups: 1 (n=30) – patients who received 1% transdermal T gel (50 mg/day) in addition to standard hypoglycemic

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



therapy; 2 (n=30) – patients who received standard hypoglycemic therapy. The follow-up period was 6 months. T therapy was associated with a decrease in liver enzyme levels: AST by 31%, ALT by 21%, and GGTP by 15.9% ($p<0.05$) and the hepatic fat fraction by 1.7 times, which reflect the regress of liver inflammation, and, consequently, a decrease in the severity of NAFLD. Moreover, TRT has improved the function of adipose tissue – reduced the concentration of leptin by 1.4 times and resistin by 1.5 times, which was accompanied by an increase in adiponectin level by 1.3 times ($p<0.01$). The use of TRT was associated with decrease in the severity of visceral obesity, hyperinsulinemia by 1.5 times, an insulin resistance index HOMA by 2.2 times, fasting glycaemia and HbA1c levels, despite constant hypoglycemic therapy. Statistically significant decrease in the levels of total cholesterol and triglycerides was observed in men receiving TRT. Thus, a decrease in adipose tissue dysfunction and insulin resistance in men receiving TRT can be considered as a pathogenetic mechanism responsible for improving liver function and reducing the severity of NAFLD.

CONCLUSIONS: TRT in men with T2DM and hypogonadism is accompanied by regress of inflammatory activity in liver and intensity of hepatocytes steatosis, reflected by decrease in liver enzymes levels and liver fat fraction.

KEYWORDS: testosterone replacement therapy; non-alcoholic fatty liver disease; hypogonadism; diabetes mellitus; liver; androgen deficiency; testosterone.

ОБОСНОВАНИЕ

Внимание многих исследователей в последнее десятилетие приковано к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), занимающей лидирующие позиции среди всех заболеваний печени – 71,6% и принимающей масштабы неинфекционной эпидемии [1, 2]. В Российской популяции распространенность НАЖБП составляет 27%, из которых 80,3% случаев приходится на стеатоз печени, 16,8% – на стеатогепатит, а 2,9% выпадает на долю цирроза печени [2]. Особо остро данный вопрос стоит у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2), у которых НАЖБП выявляется в 2–3 раза чаще, чем в популяции в целом [3]. При этом, данные заболевания являются взаимоотягощающими – не только стеатогепатит встречается чаще у пациентов с нарушениями углеводного обмена, но и напротив, НАЖБП является предиктором развития СД2 [4]. Так, наличие у пациента НАЖБП увеличивает риск развития СД2 вдвое [5]. Предполагается, что столь тесная связь между этими состояниями патогенетически обусловлена общим механизмом развития – инсулинорезистентностью, но в то же время, хорошо известно, что она лежит в основе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7]. Изучение НАЖБП в данном аспекте привело к неожиданным выводам – ее стали рассматривать как новый фактор риска кардиоваскулярных заболеваний, причем, даже на доклиническом этапе [8].

С другой стороны, выявлена тесная связь СД2, ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии с дефицитом тестостерона (Т) у мужчин, который повышает риск развития данных состояний в 1,5–2,5 раза [9]. Российское исследование определило, что распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 составляет 32,7% [10]. Интересно то, что в основе патогенетической связи компонентов метаболического синдрома и дефицита Т также лежит инсулинорезистентность в сочетании с дисбалансом цитокинов и эндотелиальной дисфункцией [11, 12]. Таким образом, общность патогенетических механизмов развития компонентов метаболического синдрома, дефицита Т и НАЖБП обозначила новое направление в изучении взаимного влияния данных состояний [13]. Так, было установлено, что у мужчин с СД2 и гипогонадизмом НАЖБП выражена более значительно, чем у эугонадных пациентов, и ассоциирована с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, на-

рушениями липидного обмена и дисфункцией жировой ткани [14]. Получив столь важные результаты, возможно предположить, что восстановление дефицита Т может позитивно повлиять на функцию печени. На сегодняшний день хорошо известны положительные эффекты заместительной терапии тестостероном (ЗТТ) на углеводный, липидный обмен, эректильную дисфункцию и даже сосудистый эндотелий и сердце [15, 16, 17]. Однако исследования о влиянии ЗТТ у мужчин с гипогонадизмом на выраженность НАЖБП не проводились.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние ЗТТ на выраженность НАЖБП у мужчин с СД2 и гипогонадизмом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одноцентровое проспективное контролируемое рандомизированное открытое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: СД2 длительностью не менее 1 года, мужской пол, наличие у пациента диагностических критериев гипогонадизма Российской ассоциации эндокринологов (2017), возраст 40–65 лет, терапия пероральными гипогликемическими препаратами групп бигуанидов, сульфонилмочевины и/или ингибиторами ДПП-4, стабильность сахароснижающей терапии в течение 3 месяцев.

Критерии исключения: употребление алкоголя более 30 г в сутки, согласно европейским рекомендациям по ведению НАЖБП, для исключения алкогольного генеза поражения печени [18], наличие вирусных гепатитов в анамнезе, прием лекарственных препаратов, имеющих гепатотоксическое действие, противопоказания к назначению ЗТТ.

Условия проведения

Исследование проводили на базе эндокринологического отделения клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ. В исследование включали как больных, находившихся на стационарном лечении, так и пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование производили с 2018 по 2019 гг, динамическое наблюдение осуществляли с 2018 по 2020 гг. Период наблюдения составил 6 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Больным проводили сбор жалоб, изучение анамнеза, измерение антропометрических показателей (масса тела, рост, индекс массы тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ). Пациентам осуществляли забор венозной крови объемом 10 мл, строго натощак после 12-часового голодания. Для проведения биохимических анализов использовали свежую сыворотку крови, иммуноферментные исследования осуществляли из сыворотки, замороженной при температуре -20°С. Оценку интенсивности воспаления печени проводили по биохимическим показателям (аланинаминотрансферазе (АЛТ), аспартатаминотрансферазе (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазе (ГГТП)). Состояние углеводного и липидного обменов оценивали при помощи следующих показателей: глюкоза и иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) и липидограмма (общий холестерин, уровень триглицеридов, ЛПНП). Также изучали содержание половых гормонов – общего Т, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), расчетного свободного Т, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и гормонов жировой ткани – лептина, резистина, адипонектина. Для оценки выраженности НАЖБП и определения содержания жира в печени проводили ее магнитно-резонансную томографию (МРТ). Полное комплексное обследование проводили исходно и через 6 месяцев.

Сахароснижающая терапия по условиям протокола исследования на всем протяжении исследования оставалась стабильной.

Пациенты терапевтической группы (группа 1) получали терапию 1% трансдермальным гелем Т (Андрогель) в дозе 50 мг в сутки. Гель наносили на кожу в утренние часы ежедневно.

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования были антропометрические параметры, показатели функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТП), концентрации гормонов жировой ткани (лептина, резистина, адипонектина) и содержание фракции жира печени по данным МРТ.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительными конечными точками исследования были уровни половых гормонов, показатели углеводного и липидного обменов.

Анализ в подгруппах

Пациенты были рандомизированы в две группы:

1 группа (терапевтическая) – 30 мужчин с СД2 и гипогонадизмом, получавших ЗТТ в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии;

2 группа (группа контроля) – 30 мужчин с СД2 и гипогонадизмом, находившихся на стандартной сахароснижающей терапии.

Методы регистрации исходов

Оценку показателей гликемии, липидограммы и ферментов печени проводили при помощи анализатора Bayer ADVIA 1650, определение HbA_{1c} – Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Иммуноферментный анализ выполняли с использованием анализатора Zenyth 340. Иммуноферментный анализ уровней половых гормонов проводили при помощи лабораторных наборов «Алкор-Био» (Россия), ИРИ – Monobind Inc (США), гормонов жировой ткани: лептина – Bcm diagnostic llc (Германия), резистина – Biovendor laboratory (Чехия), адипонектина – eBioscience (Австрия). Степень выраженности инсулинорезистентности определяли при помощи расчета индекса НОМА по формуле:

НОМА = гликемия натощак (ммоль/л) × уровень инсулина (мкЕд/мл) / 22,5.

МРТ печени выполняли на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе Brilliance 64 Slice (Philips Medical Systems, Нидерланды) по методу Диксона с оценкой доли печеночного жира, взвешенной по протонной плотности.

Этическая экспертиза

Все пациенты до начала исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол №12/18 от 28.06.2018).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Переменные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Оценка различий количественных признаков между группами проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни, внутри групп (исходно и после лечения) – критерия Вилкоксона. Статистически значимым считали различие при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Исследование включало 60 мужчин с СД2 в сочетании с гипогонадизмом (средний возраст 54 [49; 57] года, длительность диабета – 6 [2; 10] лет). 1-ая группа была представлена 30 мужчинами с СД2 и гипогонадизмом, которым помимо стандартной сахароснижающей терапии была назначена ЗТТ. 2-ая группа состояла из 30 мужчин с СД2 и гипогонадизмом, находившихся на стандартной сахароснижающей терапии. Обе группы состояли преимущественно из пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. Исходно группы были сопоставимы по возрасту, длительности, терапии СД2 и всем изучаемым показателям.

Таблица 1. Влияние заместительной терапии тестостероном на антропометрические показатели.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
Масса тела, кг	104 [102; 105]	97,5 [95; 100]*	0,414	105 [102; 108]	104,5 [100; 109]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	33,1 [31,8; 34,6]	31,4 [30,2; 32,4]*	0,808	33,9 [31,1; 34,5]	33,9 [32; 34,8]	<0,001
ОТ, см	110 [109; 112]	104 [100; 107]*	0,373	112 [109; 114]	113 [107; 113]	<0,001
ОБ, см	109 [106; 110]	101 [99; 107]*	0,751	110 [104; 113]	108 [103; 110]*	0,001
ОТ/ОБ, ед.	1,02 [1,0; 1,04]	1,01 [0,98; 1,04]	0,786	1,02 [1,0; 1,02]	1,03 [1,01; 1,05]*	0,045

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения.

Таблица 2. Влияние заместительной терапии тестостероном на содержание ферментов печени.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
АСТ, Ед/л	24 [21; 35]	19 [16; 22]*	0,409	23,0 [21; 27]	25,0 [23; 30]	<0,001
АЛТ, Ед/л	29 [23; 41]	20 [15; 35]*	0,498	32,0 [27; 43]	40,0 [30; 50]*	<0,001
ГГТП, Ед/л	70 [64; 80]	59 [54; 68]*	0,428	71 [66; 83]	72 [65; 85]	<0,001

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения.

Таблица 3. Влияние заместительной терапии тестостероном на содержание гормонов жировой ткани.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
Лептин, нг/мл	9,2 [7,9; 12,0]	6,4 [4,4; 7,5]*	0,301	8,9 [8,3; 9,7]	9,0 [8,4; 9,8]	<0,001
Резистин, нг/мл	9,8 [8,2; 12,9]	6,4 [2,1; 8,0]*	0,757	9,7 [8,2; 11,0]	9,8 [8,3; 11,1]	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	2,3 [0,8; 2,8]	2,9 [4,4; 7,5]*	0,746	2,0 [1,8; 2,5]	1,8 [1,6; 2,4]*	<0,001

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения.

Основные результаты исследования

Изменение антропометрических показателей в группах представлено в таблице 1. Проведенное исследование выявило статистически значимое снижение массы тела и ИМТ в 1-ой группе по сравнению со 2-ой ($p < 0,001$). Это сопровождалось достоверным уменьшением показателей ОТ и ОБ в 1-ой группе, тогда как во 2-ой группе, на фоне некомпенсированного дефицита Т, несмотря на незначительное снижение массы тела, происходило перераспределение жировой клетчатки – увеличение ОТ при статистически значимом снижении ОБ. Данные изменения привели к достоверным межгрупповым различиям по всем вышеописанным параметрам после лечения.

Обращает на себя внимание динамика уровней ферментов печени, представленная в таблице 2. У пациентов, получавших ЗТТ отмечено снижение концентраций АСТ на 31%, АЛТ на 21%, и ГГТП на 15,9% ($p < 0,05$). В то же время, в группе контроля наблюдалось некоторое повышение содержания ферментов печени в сыворотке крови, статистически значимое в отношении АЛТ. В итоге, к концу наблюдения были выявлены достоверные

межгрупповые отличия по всем вышеописанным показателям ($p < 0,001$).

Таблица 3 демонстрирует изменения содержания гормонов жировой ткани на фоне лечения. Терапия Т приводила к снижению уровней лептина в 1,4 раза и резистина в 1,5 раз, что сопровождалось увеличением уровня адипонектина в 1,3 раза ($p < 0,01$). В группе контроля статистически значимым было лишь уменьшение концентрации адипонектина ($p < 0,05$). Таким образом, разнонаправленные изменения концентраций адипогормонов у пациентов 1 и 2 групп привели к достоверным межгрупповым различиям после лечения ($p < 0,001$).

Как видно из рисунка 1, содержание жира в печени по данным МРТ у пациентов, получавших ЗТТ уменьшилось в 1,7 раза, в то время, как отсутствие коррекции дефицита Т в группе контроля приводило к статистически значимому ($p < 0,05$) нарастанию выраженности стеатогепатоза даже при отсутствии прибавки массы тела. Так, к концу наблюдения отмечалось высокодостоверное межгрупповое отличие в содержании жира в печени, а следовательно и выраженности НАЖБП ($p < 0,001$).

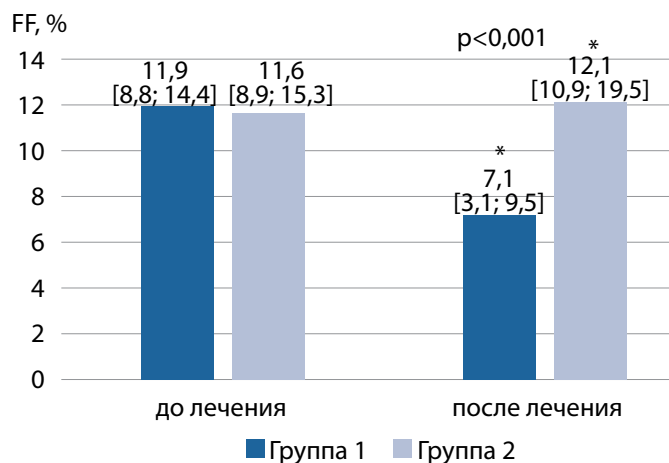


Рисунок 1. Влияние заместительной терапии тестостероном на содержание фракции жира печени (FF).

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Дополнительные результаты исследования

Как видно из таблицы 4, назначение ЗТТ приводило к статистически значимому увеличению концентрации общего и свободного Т при уменьшении глобулина, связывающего половые гормоны ($p < 0,001$), тогда как уровень ЛГ значимо не изменился. В группе контроля

статистически значимого изменения уровней половых гормонов не происходило.

Нужно отметить существенную динамику показателей углеводного обмена на фоне ЗТТ, представленную в таблице 5. Так, уровень HbA_{1c} в 1-ой группе снизился на 0,5%, а гликемии натощак – на 0,8 ммоль/л ($p < 0,001$). Кроме того, терапия Т приводила к снижению гиперинсулинемии в 1,5 раза, а индекса инсулинорезистентности НОМА в 2,2 раза. В то же время в группе контроля некомпенсированный дефицит Т приводил к статистически значимому нарастанию гиперинсулинемии. Важно подчеркнуть, что достигнутые межгрупповые отличия по показателям углеводного обмена в обеих группах были достигнуты без изменения сахароснижающей терапии.

Вместе с тем, ЗТТ была ассоциирована с улучшением липидного обмена: уменьшением уровней общего холестерина с 5,6 [5,1; 6,4] до 5,2 [4,6; 5,5] ммоль/л, триглицеридов с 1,9 [1,3; 2,6] до 1,6 [1,1; 2,1] ммоль/л ($p < 0,05$). Тогда как в группе контроля произошло статистически значимое нарастание уровня общего холестерина с 6,2 [5,6; 7,2] до 6,4 [5,8; 7,1] ммоль/л ($p = 0,01$). Таким образом, после лечения группы отличались по уровням общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности ($p < 0,01$).

Таблица 4. Изменение уровней половых гормонов на фоне заместительной терапии тестостероном.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
Общий тестостерон, нмоль/л	8,5 [6,5; 11,5]	13,7 [12,6; 14,9]*	0,541	8,4 [6,4; 10,2]	8,4 [5,6; 9,1]	<0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	25,1 [22,3; 27,1]	20,6 [18,6; 23,8]*	0,273	25,7 [22,6; 29,2]	24,5 [22,2; 28,3]	<0,001
Свободный тестостерон, пмоль/мл	192 [152; 256]	356 [339; 366]*	<0,001	187 [149; 216]	191 [130; 201]	<0,001
ЛГ, мМЕ/мл	5,2 [4,5; 5,6]	4,9 [4,1; 6,0]	0,689	5,0 [3,7; 6,2]	4,5 [3,3; 6,3]	0,281

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения.

Таблица 5. Влияние заместительной терапии тестостероном на показатели углеводного обмена.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
HbA_{1c} , %	7,0 [6,6; 7,5]	6,5 [6,3; 7,2]*	0,087	7,2 [7,1; 8,2]	7,6 [7,0; 7,9]	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,1 [6,6; 7,9]	6,3 [5,8; 6,8]*	0,077	7,8 [6,8; 9,0]	7,8 [7,0; 8,8]	<0,001
ИРИ, мкМЕ/мл	35,0 [23,3; 60,0]	22,6 [19,8; 30,2]*	0,255	27,6 [23,3; 40,8]	34,2 [25,3; 44,3]*	0,002
Индекс НОМА, ед.	13,1 [5,9; 21,0]	6,0 [5,2; 8,6]*	0,951	10,1 [8,0; 15,8]	11,9 [8,8; 16,0]	<0,001

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления не были зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На основании анализа результатов исследования, проведенного на 60 мужчинах с СД2 в сочетании с гипогонадизмом, было установлено, что ЗТТ приводит не только к значительному улучшению углеводного и липидного обменов, но и значительно уменьшает воспалительную активность в печени и выраженность стеатоза гепатоцитов при НАЖБП, а именно: снижает уровни АСТ, АЛТ и ГГТП, уменьшает содержание печеночной фракции жира в 1,7 раза. Это сопровождается восстановлением функции жировой ткани (снижением уровней лептина и резистина, увеличением концентрации адипонектина), что наряду с уменьшением выраженности инсулинорезистентности может являться важным механизмом положительного влияния ЗТТ на течение и прогрессию НАЖБП.

Обсуждение основного результата исследования

Ранее нами было показано, что дефицит Т у мужчин с СД2 ассоциирован с ухудшением функции печени и прогрессией НАЖБП по сравнению с нормогонадными пациентами, что и послужило поводом для поиска путей патогенетической коррекции данных состояний [14].

Многие исследователи уже отмечали снижение выраженности висцерального ожирения на фоне ЗТТ у мужчин с гипогонадизмом [12, 15]. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании – терапия Т приводила к статистически значимому снижению массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ. Интерес вызывают данные, полученные в группе контроля – у пациентов, не получавших ЗТТ и оставшихся в состоянии дефицита Т в течение полугода, без статистически значимого изменения массы тела и ИМТ происходило перераспределение жировой ткани – уменьшение подкожного жира (ОБ) на фоне незначительной прибавки жира висцерального (ОТ).

Важнейшей задачей исследования было изучение влияния ЗТТ на интенсивность воспаления в печени. К сожалению, диагностические возможности ее определения в рутинной клинической практике ограничены – биопсия печени, являющаяся «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, будучи инвазивным методом, имеет множество ограничений, а оценка уровней гепатокинов является крайне дорогостоящей, причем, результаты данных анализов пока невозможно экстраполировать на популяцию в целом. Поэтому, нами были выбраны традиционные маркеры интенсивности воспаления в печени – ферменты АЛТ, АСТ и ГГТП, легко воспроизводимые в клинической практике. Выявленные снижения концентраций печеночных ферментов на фоне ЗТТ свидетельствует о регрессе воспалительного процесса в печени.

Более того, впервые, при помощи МРТ, являющейся наиболее информативной из неинвазивных диагностических методик НАЖБП, было показано улучшение структурных характеристик печени, а именно уменьшение печеночной фракции жира, на фоне ЗТТ у мужчин с СД2 и гипогонадизмом. На сегодняшний день в литературе не было описано механизмов влияния ЗТТ при гипого-

надизме у мужчин на НАЖБП. Это послужило поводом к изучению важнейших маркеров функции жировой ткани в нашем исследовании. Было показано, что терапия Т у мужчин с СД2 и гипогонадизмом приводила к выраженному снижению концентраций лептина и резистина, синхронно с увеличением уровня адипонектина. Важнейшим эффектом резистина является угнетение инсулин-опосредованного захвата глюкозы тканями-мишенями, но кроме того, он участвует в активации процессов воспаления в сосудистой эндотелии и печени, становясь связующим звеном между компонентами метаболического синдрома и НАЖБП [17]. В свою очередь, лептин стимулирует отложение холестерина в макрофагах, способствуя параллельному развитию стеатогепатита и атерогенеза. С другой стороны, показателем метаболического здоровья является гормон жировой ткани адипонектин, который обладает противовоспалительным, противодиабетическим и даже кардиопротективным эффектами, а снижение его уровня ассоциировано с высоким риском развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 19]. Более того, имеются данные о гепатопротективном действии адипонектина, увеличивающим продолжительность жизни гепатоцитов, а также подавляющим инсулинорезистентность, воспаление и фиброз печеночной ткани [19].

Было показано, что положительное влияние ЗТТ на функцию жировой ткани у мужчин с СД2 и гипогонадизмом ассоциировано с уменьшением секреции биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции – молекул адгезии ICAM-1 и р-селектина, а также С-реактивного белка [17]. Можно предположить, что восстановление функции эндотелия на фоне ЗТТ приводит к уменьшению печеночной инсулинорезистентности и тем самым способствует замедлению прогрессии НАЖБП.

Безусловно, восполнение дефицита Т оказывает комплексное действие на метаболические процессы и невозможно рассматривать влияние ЗТТ на функцию печени в отрыве от ее эффектов на углеводный и липидный обмены. Известно, что гиперинсулинемия ингибирует липолиз, синхронно стимулируя печеночный липогенез, что и приводит к накоплению свободных жирных кислот гепатоцитами, тем самым усиливая их инсулинорезистентность [6, 7]. Выявленные в нашем исследовании снижение инсулинорезистентности и гиперинсулиемии на фоне ЗТТ закономерно ассоциировано со снижением накопления липидов гепатоцитами и уменьшением доли печеночного жира. При этом, статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} и гликемии натощак без коррекции сахароснижающей терапии является отражением совокупного взаимного положительного влияния ЗТТ на метаболизм углеводов и степень воспаления в печени.

Нужно отметить, что гипогликемическая терапия в группах была сопоставима, стабильна в течение 3 месяцев до включения пациентов в исследование и неизменна на протяжении всего исследования. Причем рекомендации по немедикаментозной терапии (режим питания и физической активности) были даны пациентам обеих групп в одинаковой форме. Следовательно, можно утверждать, что полученные изменения антропометрических данных, метаболических параметров, ферментов печени и содержания жира печени в 1 группе были связаны именно с назначением ЗТТ.

Известно, что Т контролирует активность печеночной липазы, гидролиз ТГ и фосфолипидов, более того, регулирует избирательный захват липидов клетками печени [20]. Поэтому очевидно, что терапия Т, вносит существенный вклад в уменьшение выраженности НАЖБП не только снижая уровень общего холестерина и триглицеридов, но и подавляя бесконтрольное накопление холестерина гепатоцитами. Таким образом, снижение дисфункции жировой ткани и улучшение чувствительности к инсулину на фоне ЗТТ можно рассматривать как механизм, ответственный за снижение метаболического воспаления в печени и профилактику прогрессирования НАЖБП.

Особо нужно отметить, что у пациентов, имевших некомпенсированный дефицит Т в течение полугода было выявлено статистически значимое увеличение уровня АЛТ и гиперинсулинемии, снижение уровня адипонектина, нарастание содержания печеночной фракции жира. То есть, отсутствие лечения функционального гипогонадизма у мужчин с СД2 приводит к постепенному нарастанию метаболических нарушений и прогрессированию НАЖБП.

Учитывая большое число осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний, пациенты зачастую бывают вынуждены принимать широкий спектр лекарственных препаратов для их коррекции. Сочетание СД2, дефицита Т и НАЖБП имеет взаимно отягчающее влияние, а медикаментозных препаратов, доказавших свою эффективность в плане лечения НАЖБП при нарушениях углеводного обмена в настоящее время не существует. В данной ситуации назначение ЗТТ у мужчин с СД2 и гипогонадизмом позволяет решить множество проблем: от улучшения метаболического контроля, снижения висцерального ожирения и дисфункции жировой ткани, уменьшения выраженности воспаления при НАЖБП до положительного влияния на эректильную дисфункцию и качество жизни пациентов.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие расчета объема выборки. В связи с ограниченным объемом выборки, пациенты не были разделены на подгруппы по принципу наличия стеатоза или стеатогепатита, что позволило бы соотнести динамику лабораторных показателей с клинической эффективностью проводимой

терапии. Кроме того, все пациенты в исследовании имели диагноз СД2, что не позволяет перенести полученные результаты на популяцию мужчин с дефицитом Т без нарушений углеводного обмена и требует дальнейшего проведения контролируемых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работы последних лет выявили, что дефицит Т у мужчин ассоциирован не только с висцеральным ожирением, СД2, нарушениями липидного обмена, но и формированием НАЖБП, что требует проведения исследований, направленных на поиск путей решения данных патогенетических взаимосвязей. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали у мужчин с СД2 и гипогонадизмом на фоне ЗТТ улучшение биохимических параметров печени – снижение концентраций печеночных ферментов АЛТ, АСТ и ГГТП, сопоставимых со снижением печеночной фракции жира по данным МРТ, что свидетельствует об уменьшении выраженности НАЖБП. Кроме того, терапия Т была ассоциирована с улучшением углеводного и липидного обменов, уменьшением инсулинорезистентности и дисфункции жировой ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Государственного задания №14 «Функция печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (регистрационный номер НИОКТР: АААА-А18-118013090205-0).

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

Участие авторов. Хрипун И.А. – концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста; Воробьев С.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Аллахвердиева Я.С. – получение и анализ данных, написание текста статьи; Дзантиева Е.О. – получение и анализ данных, написание текста статьи; Рассказова М.А. – получение и анализ данных, написание текста статьи. 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. Andronescu CI, Purcarea MR, Babes PA. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *J Med Life*. 2018;11(1):20-23.
2. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24. — №4. — С. 32-38. [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multicenter prospective observational study DIREGL 01903). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;34(4):32-38. (In Russ.)]
3. Lucas C, Lucas G, Lucas N, Krzowska-Firych J, Tomasiewicz K. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2018;4(3):165-174. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2018.78120>
4. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):181-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>
5. Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2016;42(3):142-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.002>
6. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ—Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367-1393. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>
7. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335-343. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes Mellitus*. 2017;20(5):335-343. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9372>

8. Lee SB, Park G-M, Lee J-Y, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol*. 2018;68(5):1018-1024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.12.012>
9. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2008;60(7):762-769. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x>
10. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536-541. [Mel'nicenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;22(6):536-541. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>
11. Traish AM, Zitzmann M. The complex and multifactorial relationship between testosterone deficiency (TD), obesity and vascular disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(3):249-268. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9323-2>
12. Коган М.И., Воробьев С.В., Хрипун И.А., и др. Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю. – Ростов-на-Дону: Феникс; 2017. [Kogan MI, Vorobyev SV, Khripun IA, et al. Testosterone: ot seksual'nosti k metabolicheskomu kontrolyu. Rostov-on-Don: Feniks; 2017. (In Russ.)]
13. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riangwiwat T, Upala S. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):382-394. doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.8593>
14. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллаhverдиева Я.С. Дефицит тестостерона и неалкогольная жировая болезнь печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 542-549. [Khripun IA, Vorobyev SV, Allahverdieva Y. Testosterone deficiency and non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellit*. 2020;22(6):542-549. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10232>
15. Wang K-J, Li H, Cai X, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl*. 2014;16(1):146. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122346>
16. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol Rev*. 2019;14(2):103-110. doi: <https://doi.org/10.15420/scr.2019.13.1>
17. Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, et al. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Aging Male*. 2019;22(4):241-249. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1506918>
18. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
19. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239-247. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.229>
20. Adolph TE, Grandner C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1649. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18081649>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Хрипун Ирина Алексеевна**, к.м.н. [Irina I. Khripun, MD, PhD]; адрес: Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29 [address: 29, Nakhichevanski street, 344022 Rostov on Don, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>; eLibrary SPIN: 8630-4828; e-mail: khripun.irina@gmail.com

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., профессор [Sergey V. Vorobyev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2433>; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru

Аллаhverдиева Янина Сергеевна [Yanina Y. Allahverdieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5514-9978>;
eLibrary SPIN: 8547-8020; e-mail [yana.allakhverdieva@yandex.ru](mailto: yana.allakhverdieva@yandex.ru)

Дзантиева Елизавета Олеговна, к.м.н. [Elizaveta O. Dzantieva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5645-1116>; eLibrary SPIN: 3940-7190; e-mail lizo4@list.ru

Рассказова Мария Алексеевна [Maria A. Rasskazova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2085-6055>;
eLibrary SPIN: 8758-7155; e-mail mari.rasskazova.94@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллаhverдиева Я.С., Дзантиева Е.О., Рассказова М.А. Новые возможности коррекции неалкогольной жировой болезни печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 241–248. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12495>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khripun IA, Vorobyev SV, Allahverdieva YS, Dzantieva EO, Rasskazova MA. New opportunities for the correction of non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes mellitus and hypogonadism. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):241–248. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12495>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА, ОСОБЕННОСТЕЙ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

© П.Л. Окорочков*, А.Л. Калинин, Н.А. Стребкова, М.А. Карева, О.В. Васюкова, В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Гипоталамическое ожирение часто развивается после лечения краниофарингиомы и характеризуется быстрым набором веса, высокой частотой метаболических нарушений, особенностями композиционного состава тела и резистентностью к стандартным подходам по модификации образа жизни и медикаментозной терапии ожирения. Недавние исследования демонстрируют, что одним из механизмов, объясняющих повышенную прибавку веса у таких детей, является снижение основного обмена (ОО).

Цель. Сравнить показатели основного обмена, параметры композиционного состава тела и частоту метаболических нарушений у детей с гипоталамическим и конституционально-экзогенным ожирением.

Методы. В исследование включены 60 детей в возрасте от 7 до 17 лет с ожирением, разделенных на две группы. В исследуемую группу вошли 20 детей с гипоталамическим ожирением, развившимся после лечения краниофарингиомы. Группу контроля составили 40 детей с конституционально-экзогенным ожирением. Всем детям проведены оценка композиционного состава тела, основного обмена и скрининг метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

Результаты. Оценка основного обмена выявила значительное снижение данного показателя у детей с гипоталамическим ожирением. Среднее снижение ОО составило 13,1%, однако у отдельных пациентов достигало 33,4%. Процентные содержания жировой массы при гипоталамическом и конституционально-экзогенном ожирении значительно не различаются (39,7% [36,2; 42,6] vs 38,8% [35,9; 43,2]; $p=0,69$). Скрининг метаболических нарушений выявил высокую распространенность метаболических нарушений при гипоталамическом ожирении: нарушение толерантности к глюкозе выявляется в 10%; дислипидемия – в 55%, инсулинорезистентность – в 50%, неалкогольная жировая болезнь печени – в 60%.

Заключение. Для детей с гипоталамическим ожирением характерно снижение основного обмена, в связи с чем при планировании диетотерапии целесообразно проведение непрямой калориметрии. Гипоталамическое ожирение уже в раннем возрасте ассоциировано с высокой частотой метаболических нарушений и не ассоциировано с более выраженной гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью по сравнению с группой конституционально-экзогенного ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоталамическое ожирение; краниофарингиома; детское ожирение; основной обмен; композиционный состав тела, инсулинорезистентность.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF ENERGY METABOLISM, BODY COMPOSITION AND METABOLIC FEATURES IN CHILDREN WITH HYPOTHALAMIC AND SIMPLE OBESITY

© Pavel L. Okorochkov*, Alexey L. Kalinin, Natalia A. Strebkova, Maria A. Kareva, Olga V. Vasyukova, Valentina A. Peterkova, Olga B. Bezlepkina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: Hypothalamic obesity often develops after surgical treatment of craniopharyngioma and is characterized by rapid weight gain, high frequency of metabolic disorders, body composition specificity and resistance to standard lifestyle modification approaches and medication therapy of obesity. Recent studies show that one of the mechanisms, explaining weight gain in these children is decrease in resting energy expenditure (REE).

AIMS: To compare REE, body composition parameters, and the frequency of metabolic disorders in children with hypothalamic and simple obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study included 60 obese children aged 7 to 17 years, divided into two groups. The study group included 20 children with hypothalamic obesity, developed after craniopharyngioma treatment. The control group consisted of 40 children with simple obesity. Body composition, REE, and metabolic disorders were associated in all children.

RESULTS: Children with hypothalamic obesity showed a significant decrease of resting energy expenditure. The average decrease in REE was 13.1%, but in single patients it reached 33.4%. The percentage of fat mass in hypothalamic and simple obesity does not differ significantly (39.7% [36.2; 42.6] vs 38.8% [35.9; 43.2]; $p=0.69$). Screening for metabolic disorders revealed a high prevalence of metabolic disorders in hypothalamic obesity: impaired glucose tolerance – in 10%; dyslipidemia – 55%, insulin resistance – 50%, non-alcoholic fatty liver disease – 60%.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSIONS: Children with hypothalamic obesity showed a significant decrease of resting energy expenditure. When planning a diet in this group of patients it is preferable to use indirect calorimetry. Hypothalamic obesity even at an early age is associated with a high frequency of metabolic disturbance. Hypothalamic obesity in children is not associated with more pronounced hyperinsulinemia and insulin resistance compared to the simple obesity.

KEYWORDS: hypothalamic obesity; craniopharyngioma; pediatric obesity; basal metabolism; body composition, insulin resistance.

ОБОСНОВАНИЕ

Краниофарингиома (КФ) является наиболее распространенной интракраниальной опухолью у детей, а ее лечение в 55% случаев сопровождается развитием гипоталамического ожирения (ГО) [1]. При данном типе ожирения стандартные рекомендации по изменению образа жизни и медикаментозная терапия зачастую неэффективны. К основным причинам развития ГО относится повреждение структур гипоталамуса, участвующих в регуляции пищевого поведения, как результат оперативного лечения опухоли. Важная роль в развитии гипоталамического ожирения придается дисфункции вегетативной нервной системы, выражающейся в снижении тонуса симпатической нервной системы, принимающей непосредственное участие в регуляции энергетического обмена в организме [2]. Недавние исследования демонстрируют, что одним из механизмов, объясняющих повышенную прибавку веса у детей после оперативного лечения КФ, является снижение основного обмена (ОО) [3–5].

Гипоталамическое ожирение сопровождается развитием метаболических нарушений, в том числе инсулинорезистентности, уже в раннем детском возрасте. Снижение чувствительности тканей к действию инсулина не только может способствовать прогрессивному набору веса, но и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа [6].

Согласно данным литературы, при сравнении композиционного состава тела у детей с гипоталамическим и конституционально-экзогенным ожирением у пациентов с гипоталамическим ожирением отмечается преобладание жировой ткани при относительно уменьшении количества тощей массы. Большинство авторов связывают это с развитием соматотропной недостаточности, выявляемой у 100% детей после хирургического лечения краниофарингиомы [5, 7].

Таким образом, интересным представляется изучение особенностей энергетического обмена и композиционного состава тела у детей с гипоталамическим ожирением, а также определение частоты инсулинорезистентности (ИР) и других метаболических нарушений в сравнении с группой конституционально-экзогенного ожирения (КЭО).

ЦЕЛЬ

Сравнить показатели основного обмена, параметры композиционного состава тела и частоту встречаемости метаболических нарушений у детей с гипоталамическим и конституционально-экзогенным ожирением.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу: в группу гипоталамического ожирения включались дети с наличием в анамнезе оперативного лечения КФ в возрасте от 7 до 17 лет.

Критерии включения в контрольную группу: возраст от 7* до 17 лет, конституционально-экзогенное ожирение.

Критерии исключения: другие опухоли ЦНС, кроме КФ (для группы гипоталамического ожирения); декомпенсация по вторичному гипотиреозу, вторичному гипокортицизму, центральному несахарному диабету (для группы гипоталамического ожирения); срок после оперативного лечения КФ не менее 3 месяцев (для группы гипоталамического ожирения); медикаментозная терапия ожирения.

Условия проведения

и продолжительность исследования

В исследование включались пациенты, находившиеся на стационарном обследовании в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в период с февраля по июнь 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Антропометрические измерения включали в себя: измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ оценивался по нормативам для конкретного возраста и пола и представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Всем пациентам проводилась оценка полового развития, композиционного состава тела и исследование уровня основного обмена. Биохимическое исследование крови включало определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, аланинаминотрансферазы (АЛТ). Также всем пациентам проводился стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Для оценки ИР использовался индекс НОМА-IR. Выбор НОМА-IR как косвенного критерия ИР продиктован необходимостью сравнения полученных результатов с данными других исследований, в подавляющем большинстве которых для оценки ИР при гипоталамическом ожирении использовался именно этот показатель. Исследование уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и расчет SDS ИФР-1 проведен всем пациентам с ГО и 29 пациентам из группы КЭО.

* В связи с техническими сложностями при проведении респираторной калориметрии.

Основной исход исследования

В качестве основных конечных точек исследования были приняты следующие параметры: абсолютные значения ОО, значения ОО с поправкой на тощую массу (ОО/ТМ), интенсивность ОО (сниженный, нормальный или повышенный ОО), процентное содержание жировой ткани для их последующего сравнения в исследуемых подгруппах КЭО и ГО.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных конечных точек исследования были приняты параметры, характеризующие частоту метаболических нарушений: дислипидемии, нарушений углеводного обмена, ИР и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в исследуемых подгруппах.

Анализ в подгруппах

Всех участников исследования разделили на две подгруппы: подгруппу с ГО, куда включали детей с ожирением, развившимся после оперативного лечения КФ, и подгруппу сравнения, включавшую детей с КЭО.

Методы регистрации исходов

Ожирение диагностировалось при значении SDS IMT $\geq 2,0$, согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения, основанным на нормативах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Оценка полового развития проводилась по классификации Tanner. Биохимические исследования выполняли на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories). Дислипидемия диагностировалась при повышении уровня общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л или повышении уровня триглицеридов $>1,3$ ммоль/л (для детей до 10 лет); $\geq 1,7$ ммоль/л (для детей старше 10 лет). Диагноз НАЖБП устанавливался при повышении АЛТ >25 Ед/л для мальчиков и >22 Ед/л – для девочек [8]. Состояние углеводного обмена оценивали по результатам ОГТТ с глюкозой из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г сухого вещества на основании рекомендаций ВОЗ (1998). Нормальной считалась концентрация глюкозы в венозной плазме натощак $<6,1$ ммоль/л; глюкозы венозной плазмы на 120-й мин ОГТТ $<7,8$ ммоль/л. Уровень инсулина определялся на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). За критерий ИР принято значение индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) $\geq 2,5$ [7]. Оценка композиционного состава тела проводилась методом биоимпедансного анализа (анализатор Tanita BC-418, Япония) утром, натощак. Измерение основного обмена проводилось методом

непрямой респираторной калориметрии на метаболографе Quark RMR (Cosmed, Италия). Исследование выполнялось утром, натощак, в условиях покоя и температурного комфорта (температура в помещении 22–26 °С), в течение 15 минут в положении пациента лежа. Данные, полученные в первые 5 минут, исключались из последующего анализа, а оценка ОО проводилась по достижении устойчивого состояния не менее 10 минут. Долженствующее значение основного обмена рассчитывалось по формуле Harris-Benedict (1919 г.). Снижение и повышение интенсивности основного обмена определялось при отклонении фактического (измеренного методом респираторной калориметрии) значения ОО от долженствующего $>\pm 10\%$ соответственно. В остальных случаях скорость ОО расценивалась как нормальная.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен 12.02.2020 г. локальным этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №2 от 12.02.2020 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoftInc., USA, version 10.0). Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для оценки достоверности различий между изучаемыми подгруппами использовался критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Критический уровень значимости различий принимали $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование включены 60 детей (25 мальчиков, 35 девочек) с ожирением (SDS IMT 2,75 [2,3; 2,9]) в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 12 лет [9,8; 14]). В подгруппу гипоталамического ожирения вошли 20 детей (8 мальчиков, 12 девочек) с ожирением (SDS IMT 2,4 [2,1; 3,1]). Подгруппу сравнения составили 40 детей (17 мальчиков, 23 девочки) с КЭО (SDS IMT 2,7 [2,4; 2,9]). Клинические характеристики подгрупп представлены в Табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп.

	ГО	КЭО	p
Количество пациентов, n	20	40	
Пол (% девочек)	60	57,5	NS
Возраст, лет	10,5 [8,5; 14,5]	11,5 [10,1; 13,6]	NS
SDS роста	-0,51 [-1,5; -0,89]	1,46 [0,1; 2,5]	0,0001
SDS IMT	2,4 [2,1; 3,1]	2,7 [2,4; 2,9]	NS

Примечания. ГО – гипоталамическое ожирение; КЭО – конституционально-экзогенное ожирение. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом Me [Q1; Q3]. SDS – стандартное отклонение от среднего. NS – not significant (не значимо).

Исследуемая и контрольная подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и SDS IMT, однако значительно различались по SDS роста ($p=0,0001$) (см. табл. 1). В подгруппе ГО преобладали допубертатные пациенты (1 стадия по Таннеру определяется у 60%, 2–3 стадия – у 25%, 4–5 стадия – у 15%), в то время как при КЭО доля детей с 1 стадией полового развития по Таннеру составила лишь 27,5%.

В подгруппе ГО соматотропная недостаточность диагностирована у всех детей. Вторичный гипокортицизм и вторичный гипотиреоз выявлены в 80 и 85% случаев соответственно. Центральный несахарный диабет диагностирован в 95% случаев. Вторичный гипогонадизм выявлен у одного пациента. Все гормональные недостатки, за исключением СТГ-дефицита, были медикаментозно компенсированы. Ни один пациент с ГО и соматотропной недостаточностью на момент исследования не получал терапию гормоном роста.

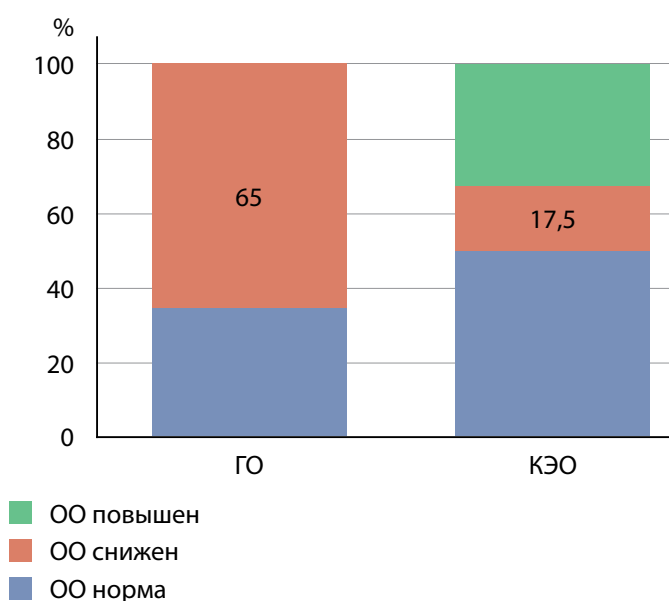
Основные результаты исследования

Исследование параметров композиционного состава тела не выявило статистически значимых различий в содержании жировой ткани в подгруппах гипоталамического и КЭО (39,7% [36,2; 42,6] vs 38,8 % [35,9; 43,2] соответственно; $p=0,69$). Количество тощей массы у детей с КЭО было значительно больше, по сравнению с группой ГО (41,7 кг [36,3; 49,0] vs 31,5 кг [22,8; 42,1] соответственно; $p=0,0001$). Оценка энергетического обмена выявила значительное снижение основного обмена в подгруппе гипоталамического ожирения. Средние значения ОО составили 1181 [1027; 1519] и 1756 [1505; 1852] ккал/сутки для подгрупп гипоталамического и конституционально-экзогенного ожирения, соответственно ($p=0,0001$). Снижение скорости

базального метаболизма выявлено у 65% детей с гипоталамическим ожирением и лишь у 17,5% детей с простым ожирением (см. рис. 1). Нормальные показатели основного обмена определялись в 35 и 50% случаев, соответственно. Повышение скорости энергообмена в покое вообще не зафиксировано при ГО и встречается у 32,5% детей из подгруппы конституционально-экзогенного ожирения. Среднее снижение основного обмена в подгруппе гипоталамического ожирения составило 13,1%, однако у отдельных пациентов достигало 33,4%.

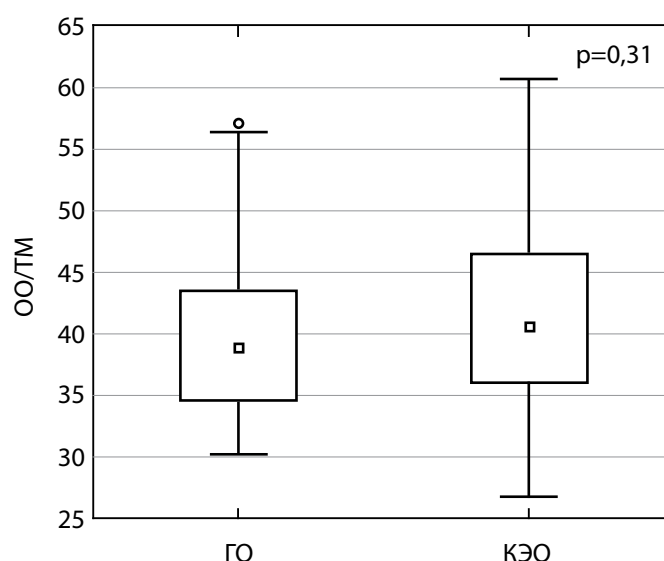
При проведении корреляционного анализа продемонстрирована положительная взаимосвязь основного обмена с количеством тощей массы, как в группе гипоталамического, так и конституционально-экзогенного ожирения ($r=0,83$ и $r=0,5$, соответственно; $p<0,05$). Степень ожирения (SDS IMT) и количество жировой ткани в организме (% жира) не оказывают существенного влияния на показатели энергообмена в покое. Учитывая, что тощая масса оказывает наибольшее влияние на основной обмен, дальнейший анализ проводился с поправкой на нее (основной обмен, ккал / тощая масса, кг – ОО/ТМ). При оценке основного обмена в группах гипоталамического и конституционально-экзогенного ожирения с поправкой на тощую массу значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,31$, см. рис. 2), однако сохраняется тенденция к снижению ОО в группе гипоталамического ожирения. Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь ОО/ТМ с SDS ИФП-1 ($r=0,64$; $p<0,05$), но лишь в группе гипоталамического ожирения. Среднее значение SDS ИФП-1 в подгруппе гипоталамического ожирения составило -1,2 [-3,5; -0,1], а в подгруппе КЭО -0,7 [-1,3; 0,2]; исследуемые показатели значительно различались ($p=0,04$)

Рисунок 1. Интенсивность основного обмена в группах гипоталамического и конституционально-экзогенного ожирения



Примечание. ГО – гипоталамическое ожирение, КЭО – конституционально-экзогенное ожирение, ОО – основной обмен

Рисунок 2. Значения основного обмена с поправкой на тощую массу при конституционально-экзогенном и гипоталамическом ожирении



Примечание. ГО – гипоталамическое ожирение, ОО/ТМ – отношение основного обмена к тощей массе, ккал/кг.

Таблица 2. Показатели метаболического профиля в исследуемых группах.

	ГО	КЭО	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,8; 5,7]	4,4 [3,8; 5,1]	NS
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,1]	1,1 [0,9; 1,4]	0,01
АЛТ, Ед/л	24 [17; 29]	19 [16; 23]	NS
Глюкоза 0 мин., ммоль/л	4,1 [3,8; 4,5]	4,7 [4,5; 4,9]	NS
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	6,2 [5,8; 7,1]	5,9 [5,6; 6,4]	NS
Инсулин, мкЕд/л	17,1 [10,4; 22,4]	18,5 [11,7; 25,7]	NS
НОМА-IR	3,1 [1; 4,5]	3,9 [3,1; 5,5]	0,01

Примечания. ГО – гипоталамическое ожирение, КЭО – конституционально-экзогенное ожирение.

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом Ме [Q1; Q3]. НОМА-IR – индексинсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)

Дополнительные результаты исследования

Скрининг метаболических нарушений выявил высокую распространенность ассоциированных с ожирением состояний как при конституционально-экзогенном, так и при гипоталамическом ожирении. Нарушение толерантности к глюкозе выявляется в обеих исследуемых подгруппах с сопоставимой частотой (10% vs 7,5%). Дислипидемия при ГО диагностирована у 11 детей (55%) и встречается значительно чаще по сравнению с подгруппой КЭО (37,5%). Обращают на себя внимание высокие показатели триглицеридов сыворотки в подгруппе гипоталамического ожирения (см. табл. 2). Частота инсулинорезистентности в подгруппе гипоталамического ожирения составила 50%, в подгруппе КЭО – 95% случаев (38 из 40 детей). Так, значение индекса НОМА-IR в группе ГО составило 3,1 [1; 4,5], а при КЭО – 3,9 [3,1; 5,5] ($p=0,01$). Неалкогольная жировая болезнь печени с большей частотой встречается при гипоталамическом ожирении в сравнении с подгруппой КЭО (60 vs 25%).

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательных явлений не зафиксировано. Оценка композиционного состава тела и исследование основного обмена являются неинвазивными диагностическими методами, а их проведение не сопровождалось ухудшением самочувствия или другими жалобами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Оценка особенностей энергетического обмена продемонстрировала значительное снижение интенсивности основного обмена у детей с гипоталамическим ожирением, выявляемое у 65% пациентов. % содержание жировой ткани при гипоталамическом и конституционально-экзогенном ожирении значимо не различались. Однако выявлено увеличение абсолютного количества тощей массы у детей с конституционально-экзогенным ожирением. SDS ИМТ и % содержание жировой ткани в организме не оказывают существенного влияния на снижение интенсивности основного обмена при различных формах ожирения.

Обсуждение основного результата исследования

Выявленное в настоящем исследовании снижение скорости основного обмена у детей с ожирением, раз-

вившемся после оперативного лечения КФ, продемонстрировано и в ряде других работ [4, 5, 7]. В исследовании Ilanit Bommer с соавт. в группе детей после оперативного лечения краниофарингиомы, выявлено значимое снижение основного обмена по сравнению с контрольной группой (43 ребенка в конституционально-экзогенном ожирением), сопоставимой с исследуемой группой по полу, возрасту и SDS ИМТ (1297 vs 1721 ккал; $p<0,01$). Данные различия сохранялись и после поправки на тощую массу, чего не выявлено в нашем исследовании [7]. В работе M. Guftar Shaikh с соавт. также определяется снижение основного обмена в группе из 18 детей с гипоталамическим ожирением (средний возраст 13,5 лет, средний SDS ИМТ +2,74) [4]. Авторы также отмечают снижение двигательной активности в исследуемой группе при отсутствии значимого повышения аппетита, и приходят к выводу, что снижение ОО и двигательной активности являются более значимыми факторами прибавки веса при гипоталамическом ожирении, чем количество потребляемой пищи. В исследовании, включившем 11 пациентов с КФ в анамнезе, из которых 8 имели ожирение, выявлено снижение ОО в группе гипоталамического ожирения в среднем на 17% [5]. В нашей работе среднее снижение основного обмена в группе гипоталамического ожирения составило 13,1%, однако у отдельных пациентов достигало 33,4%, в связи с чем, при планировании диетотерапии для лечения гипоталамического ожирения у детей целесообразно проведение не прямой калориметрии.

Снижение основного обмена было выявлено нами у 65% детей с гипоталамическим ожирением, и у 7,5% – при конституционально-экзогенном ожирении. В других работах в также отмечается значимое снижение энергозатрат в покое у детей с КФ в анамнезе (у 77%) по сравнению с группой КЭО (у 30%) [7]. При сравнительном анализе выявлена тенденция к увеличению SDS ИМТ и % содержания жировой ткани в организме у детей с гипоталамическим ожирением и сниженным основным обменом, не достигшая статической значимости (данные не представлены). Исследуемые подгруппы были сопоставимы по метаболическим показателям. Для уточнения влияния интенсивности основного обмена на выраженность ожирения, композиционный состав тела и развитие метаболических нарушений необходимы дальнейшие исследования с увеличением размеров выборки детей с гипоталамическим ожирением. Также

интересным направлением для изучения является определение предиктивной роли снижения основного обмена в прогрессировании гипоталамического ожирения для чего планируется продолжить динамическое наблюдение за включенными в данное исследование пациентами.

Известно, что для планирования суточного рациона питания необходимо знание уровня основного обмена. Для его определения используются расчетные формулы или метод непрямой респираторной калориметрии, являющийся «золотым стандартом» для оценки основного обмена. В нашем исследовании показано, что у детей с гипоталамическим ожирением использование расчетной формулы (Harris-Benedict, 1919 г.) в 65% случаев переоценивает суточные энергозатраты в покое, что неизбежно приводит к формированию «избыточного» по калорийности рациона питания и снижению эффективности диетотерапии. В этой связи, использование непрямой калориметрии у лиц с гипоталамическим ожирением дает определенные преимущества, т.к. позволяет учитывать индивидуальные потребности ребенка в энергии.

Согласно данным литературы, именно тощая масса является основным фактором вариативности основного обмена как при конституционально-экзогенном [9], так и при гипоталамическом ожирении [7]. В нашем исследовании также выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь показателей основного обмена с количеством тощей массы в группах гипоталамического и конституционально-экзогенного ожирения. Не продемонстрировано значимого влияния количества жировой массы в организме и SDS IMT на уровень энергообмена в покое. Оценка особенностей композиционного состава тела при гипоталамическом и конституционально-экзогенном ожирении в нашей работе не выявила значимых различий. Однако большинство авторов демонстрируют более высокое содержание жировой ткани и уменьшение количества тощей массы у детей с гипоталамическим ожирением, по сравнению с КЭО [5, 7]. Данный факт авторы объясняют дефицитом тестостерона и соматотропного гормона у лиц гипоталамическим ожирением. Отсутствие различий в параметрах композиционного состава тела в нашей работе может быть связано с тем, что средний возраст детей, включенных в исследование составил 12 лет и большинство из них имело допубертатное половое развитие, что нивелирует анаболическое влияние половых стероидов на количество скелетной мышечной массы.

Среди других факторов, оказывающих влияние на скорость основного обмена при гипоталамическом ожирении, рассматриваются тиреоидные и половые гормоны, а также инсулиноподобный фактор роста-1. В проведенном нами исследовании выявлена положительная взаимосвязь основного обмена с поправкой на тощую массу и SDS ИФР-1, что может свидетельствовать о влиянии дефицита гормона роста на энергетический обмен в покое независимо от количества тощей массы. Так как пациенты с гипоталамическим ожирением не получали заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста при планировании дальнейших исследований представляется интересным изучение влияния данной терапии на интенсивность основного обмена, содержа-

ние тощей массы в организме и возможность предотвращения дальнейшей прогрессии ожирения. Оценка половых гормонов большинству пациентов, включенных в исследование, не проводилась в связи с возрастом и стадией полового развития, соответствующего допубертатным значениям по шкале Таннера.

В работе М. Guftar Shaikh с соавт. выявлена положительная корреляционная взаимосвязь свободного ТЗ (но не свободного Т4) с показателями основного обмена ($r=0,46$; $p<0,01$) у подростков с гипоталамическим ожирением [4]. В нашем исследовании оценка уровня свободного ТЗ не проводилось.

Согласно современным представлениям, повреждение гипоталамуса при инвазивном росте КФ или в ходе оперативного лечения, может приводить к формированию ИР. Обусловлено это нарушением α -MSH сигнального пути, которое приводит к повышению тонуса блуждающего нерва, нарушению чувствительности к инсулину гипоталамических структур и развитию компенсаторной гиперинсулинемии [6].

В нашем исследовании достоверных различий в уровнях инсулина натощак между подгруппами ГО и КЭО не выявлено (17,1 [10,4–22,4] vs 18,5 [11,7–25,7]; $p=0,56$). В группе детей с конституционально-экзогенным ожирением выявлена более высокая частота ИР (95%) по сравнению со сверстниками после оперативного лечения КФ (50%) при сопоставимых значениях SDS ИМТ. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, также не выявивших более выраженной гиперинсулинемии и ИР у детей с ГО по сравнению с КЭО [3, 7, 10]. В работе Gurun T. с соавт., включившей 23 ребенка с гипоталамическим ожирением (средний возраст 10,3 лет; средний SDS ИМТ +2,0) и группу контроля из 22 детей с простым ожирением, уровни инсулина натощак в группах составили 16 мЕд/л и 28 мЕд/л, соответственно. По индексу HOMA-IR дети с гипоталамическим и конституционально-экзогенным ожирением также значимо различались (2,8 и 6,5 соответственно ($p<0,05$)), причем большей степенью инсулинорезистентности характеризовалась именно группа КЭО. В работе Ilanit Bommer с соавт. вообще найдено значимых различий в индексе HOMA-IR между группами конституционально-экзогенного и гипоталамического ожирения (2,39 [0,2–13,9] vs 3,2 [0,9–10,9]) [7]. Противоречивые данные по частоте и выраженности ИР связаны с отсутствием единых диагностических критериев в детском возрасте, в том числе и при гипоталамическом ожирении. Однако в большинстве работ по исследованию метаболических нарушений при ГО у детей именно индекс HOMA-IR был выбран в качестве критерия ИР. Повышение уровней сывороточных триглицеридов и высокая частота неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), продемонстрированные в нашем исследовании, также выявляют и другие авторы [11, 12]. В работе Anika Hoffmann с соавт., НАЖБП выявлена у 50% пациентов после лечения КФ, что сопоставимо с полученной в нашем исследовании частотой в 60% [11].

Таким образом, у детей с гипоталамическим ожирением уже в возрасте 10–11 лет отмечается высокая частота различных метаболических нарушений, даже несмотря на незначительную выраженность ожирения (средний SDS ИМТ +2,4).

Ограничения исследования

К основному недостатку настоящего исследования следует отнести небольшой объем выборки детей с гипоталамическим ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение энергетического обмена при гипоталамическом ожирении ранее было описано рядом авторов. В нашем исследовании среднее снижение энергетического обмена при гипоталамическом ожирении, развившемся вследствие оперативного лечения КФ составило 13,1%, однако у отдельных пациентов достигало 33,4%. Выявленные изменения ОО способствуют формированию «положительного» энергетического баланса и могут объяснять прогрессивный набор веса у данных пациентов. Планировании диетотерапии с учетом особенностей энергетического обмена у детей с гипоталамическим ожирением может способствовать повышению эффективности программ по снижению веса. У детей с гипоталамическим ожирением уже в раннем возрасте определяется высокая частота метаболических нарушений, таких как ИР, дислипидемия, и неалкогольной жировой болезни печени. В этой связи целесообразно более раннее проведение скрининга метаболических нарушений в данной группе пациентов. Полученные результаты открывают возможности для продолжения исследований, направленных на выявление других факторов, приводящих к снижению основного обмена при гипоталамическом ожирении и оценку предиктивной роли снижения интенсивности ОО на развитие и течение ожирения в будущем. Перспективным направлением для дальнейших исследований также является оценка влияния терапии гормоном роста

на показатели композиционного состава тела, энергетического обмена и частоту метаболических нарушений при гипоталамическом ожирении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР: «Новые подходы к персонализированному лечению ожирения у детей на основе исследований энергетического обмена, функционального резерва бета-клеток, секреции адипокинов, миокинов и специфических шаперонов», регистрационный номер АААА-А20-120011790172-9.

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

Участие авторов. Окорочков П.Л. – разработка протокола исследования, сбор материала, проведение непрямого респираторной калориметрии, обработка и интерпретация результатов, подготовка рукописи; Калинин А.Л. – сбор и обработка материала, интерпретация результатов, подготовка рукописи; Стребкова Н.А. – разработка протокола исследования, интерпретация результатов, подготовка рукописи; Карева М.А. – контроль и координация проведения исследования, критическая интерпретация результатов, написание текста; Васюкова О.В. – сбор и обработка материалов, проведение непрямого респираторной калориметрии, критическая интерпретация результатов; Петеркова В.А. – разработка и утверждение протокола исследования, критическая интерпретация результатов, написание текста; Безлепкина О.Б. – разработка и утверждение протокола исследования, критическая интерпретация результатов, написание текста. 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

- Müller HL, Bueb K, Bartels U, et al. Obesity after childhood craniopharyngioma—German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Padiatr*. 2001;213(4):244-249. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2001-16855>
- Roth C, Hunneman D, Gebhardt U, et al. Reduced Sympathetic Metabolites in Urine of Obese Patients with Craniopharyngioma. *Pediatr Res*. 2007;61(4):496-501. doi: <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3180332cd6>
- Simoneau-Roy J, O'Gorman C, Pencharz P, et al. Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):364-370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03639.x>
- Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JM. Reductions in basal metabolic rate and physical activity contribute to hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2588-2593. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2672>
- Kim R, Shah R, Tereshakovec A, et al. Energy expenditure in obesity associated with craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2010;26(7):913-917. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-009-1078-1>
- Lustig RH. Autonomic Dysfunction of the β -Cell and the Pathogenesis of Obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(1):23-32. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1021819318484>
- Bomer I, Saure C, Caminiti C, et al. Comparison of energy expenditure, body composition, metabolic disorders, and energy intake between obese children with a history of craniopharyngioma and children with multifactorial obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1305-1312. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0167>
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>
- Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением // Вопросы детской диетологии. — 2019. — Т. 17. — №3. — С. 5-9. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Shiryayeva TY. Resting metabolic rate and factors of its variability in adolescents with obesity. *Problems of pediatric nutrition*. 2019;17(3):5-9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-5-9>
- Guran T, Turan S, Bereket A, et al. The role of leptin, soluble leptin receptor, resistin, and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1043-1048. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0876-x>
- Hoffmann A, Bootsvelde K, Gebhardt U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):389-397. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0422>
- Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, et al. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):81-86. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030442>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Окороков Павел Леонидович**, к.м.н. [**Pavel L. Okorokov**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Калинин Алексей Леонидович [Alexey L. Kalinin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-4355>;
eLibrary SPIN: 3543-7179; e-mail: kalinin.sh@gmail.com

Стребкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Strebkova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-53-47>; eLibrary SPIN: 9897-4858; e-mail: strebcovanata@gmail.com

Карева Мария Андреевна, д.м.н. [Maria A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>;
eLibrary SPIN: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>;
eLibrary SPIN: 6432-3934; e-mail: o.vasyukova@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezleokina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>;
eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Окороков П.Л., Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Карева М.А., Васюкова О.В., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Сравнительная оценка энергетического обмена, особенностей композиционного состава тела и метаболических нарушений у детей с гипоталамическим и конституционально-экзогенным ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 249–256. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12552>

TO CITE THIS ARTICLE:

Okorokov PL, Kalinin AL, Strebkova NA, Kareva MA, Vasyukova OV, Peterkova VA, Bezlepkina OB. Comparative assessment of energy metabolism, body composition and metabolic features in children with hypothalamic and simple obesity. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):249–256. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12552>

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ЮНОШЕСКОГО И МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Л.К. Церцвадзе¹, М.В. Авдеева^{1,2*}, Л.В. Щеглова¹, В.С. Василенко¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Эндотелиальная дисфункция является ранней, но обратимой стадией атеросклероза. Изменение функционального состояния сосудистого эндотелия растущего организма может являться основой развития многих заболеваний в зрелом возрасте. Изучение структурно-функционального состояния периферических артерий у юношей с гипоталамическим синдромом крайне важно для лучшего понимания механизмов формирования кардиометаболических рисков в молодом возрасте.

Цель. Сравнить структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у юношей с гипоталамическим синдромом и конституционно-экзогенным ожирением.

Методы. Обследовано 360 лиц мужского пола (средний возраст $21,27 \pm 2,44$ года), которые разделены на 3 группы: 1 группа – с гипоталамическим синдромом ($n=242$); 2 группа – с конституционно-экзогенным ожирением ($n=98$); контроль – практически здоровые лица ($n=20$). Диагностическим критерием гипоталамического синдрома считалось ожирение с розовыми стриями. Проводился межгрупповой сравнительный анализ результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Результаты. В группе пациентов с гипоталамическим синдромом эндотелийзависимая вазодилатация ($9,44 \pm 1,26$ против $10,37 \pm 1,21\%$; $p=0,001$) и эндотелийнезависимая вазодилатация ($10,29 \pm 1,28$ против $11,29 \pm 1,14\%$; $p=0,001$) хуже, чем при конституционно-экзогенном ожирении, а показатель эндотелийзависимой вазодилатации ниже общепринятой нормы. Помимо этого, у пациентов с гипоталамическим синдромом жесткость сосудистой стенки выше, чем у больных конституционно-экзогенным ожирением ($15,47 \pm 2,58$ против $13,24 \pm 3,84\%$; $p=0,001$). Выявлены статистически значимые корреляции между структурно-функциональным состоянием периферических артерий и гемодинамическими, гормональными, метаболическими изменениями, уровнем С-реактивного белка ($p<0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об ухудшении функции эндотелия и повышении жесткости сосудистой стенки у больных, страдающих ожирением, независимо от его этиологии. У пациентов с гипоталамическим синдромом отмечаются более выраженные структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, чем при конституционно-экзогенном ожирении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоталамический синдром; ожирение с розовыми стриями; эндотелиальная дисфункция.

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ADOLESCENT AND YOUNG PATIENTS WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME

© Lana K. Tsertsvadze¹, Marina V. Avdeeva^{1,2*}, Larisa V. Scheglova¹, Vladimir S. Vasilenko¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Endothelial dysfunction is the first but reversible stage of atherosclerosis. A change in the functional state of the vascular endothelium, especially of a growing organism, can be the basis for the development of many diseases in adulthood. The study of the structural and functional state of peripheral vessels of adolescents with hypothalamic syndrome is extremely important for understanding of the mechanisms of formation of cardiometabolic risks.

AIMS: to compare the structural and functional state of the vascular wall of young men with hypothalamic syndrome and constitutionally exogenous obesity.

METHODS: During the study 360 males were examined (average age 21.27 ± 2.44 years) and divided into 3 groups: group 1 – with hypothalamic syndrome ($n=242$); group 2 – with constitutionally exogenous obesity ($n=98$); control group – practically healthy individuals ($n=20$). Hypothalamic syndrome was verified in the presence of a symptom complex, including obesity and pink striae. Cross-group comparative analysis of results of clinical, laboratory and instrumental examination was carried out.

RESULTS: In the group of patients with hypothalamic syndrome, endothelium-dependent vasodilatation (9.44 ± 1.26 versus $10.37 \pm 1.21\%$; $p=0.001$) and endothelium-independent vasodilatation (10.29 ± 1.28 versus $11.29 \pm 1.14\%$; $p=0.001$) is worse than in the group of patients with constitutionally exogenous obesity, and the rate of endothelium-dependent vasodilatation is lower than the generally accepted norm. In addition, among patients with hypothalamic syndrome, the stiffness of the vascular wall is higher than among patients with constitutionally exogenous obesity (15.47 ± 2.58 versus $13.24 \pm 3.84\%$; $p=0.001$). Statistically significant correlations were revealed between the structural and functional state of peripheral arteries and hemodynamic, hormonal, metabolic changes, and the level of C-reactive protein ($p<0.05$).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSIONS: The obtained data indicate a deterioration of endothelial function and an increase in vascular wall stiffness in obese patients, regardless of its etiology. The patients with hypothalamic syndrome have more pronounced structural and functional changes in the vascular wall are observed than patients with constitutionally exogenous obesity.

KEYWORDS: hypothalamic syndrome; obesity with pink striae; endothelial dysfunction.

ОБОСНОВАНИЕ

За последние 30 лет распространенность ожирения в мире удвоилась [1], а проблема ожирения у детей и подростков стала одной из наиболее важных проблем здравоохранения многих развитых стран [2]. В Санкт-Петербурге, как и в других регионах России, также отмечается рост первичной и общей заболеваемости ожирением среди детей и подростков [3, 4]. Детское и подростковое ожирение впоследствии становится истоком развития большинства эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте [5, 6, 7]. Ожирение связано с инсулинорезистентностью, периферической вазоконстрикцией, повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, воспалением жировой ткани, нарушением секреторной активности адипоцитов, вследствие чего повышается секреция провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот, активных форм кислорода, других метаболитов и развивается хроническое медленно прогрессирующее воспаление, оксидативный стресс и дисфункция эндотелия [8, 9]. Жировая ткань может продуцировать соединения, способные ухудшать функцию эндотелия, среди которых лептин, резистин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, белок-хемоаттрактант моноцитов-1, ингибитор активатора плазминогена-1, адипонектин и белки ренин-ангиотензиновой системы [10].

Ожирение с розовыми стриями является ведущим симптомом гипоталамического синдрома пубертатного периода [11, 12]. Данная эндокринная патология является следствием первичной незрелости гипоталамических структур [13] или вторичной дисфункции, вызванной структурно-функциональным повреждением гипоталамуса [14, 15]. Проявления гипоталамического синдрома в виде розовых стрий, высокорослости, вегетативной

дисфункции могут встречаться у 46–80% детей и подростков, страдающих ожирением [16, 17].

За последние 20 лет распространенность гипоталамического синдрома пубертатного периода выросла в 2 раза [18], что объясняет актуальность данной проблемы, а также интерес для научных исследований. Вместе с тем гипоталамическое ожирение изучено недостаточно, о чем свидетельствует малое количество исследований и публикаций на эту тему [14]. Следует отметить, что при гипоталамическом синдроме пубертатного периода исследовано ограниченное количество маркеров кардиометаболического риска [19]. При этом роль эндотелиальной дисфункции, как маркера кардиометаболического риска у больных гипоталамическим синдромом неясна. Помимо этого неизвестна роль гормонально-метаболических нарушений, развивающихся при гипоталамическом синдроме, в генезе эндотелиальной дисфункции. В связи с этим актуальность исследования определяется необходимостью изучения структурно-функционального состояния сосудистой стенки у пациентов с гипоталамическим синдромом и его связи с развивающимися при этом гормонально-метаболическими нарушениями.

ЦЕЛЬ

Сравнить структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у юношей с гипоталамическим синдромом и конституционно-экзогенным ожирением.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

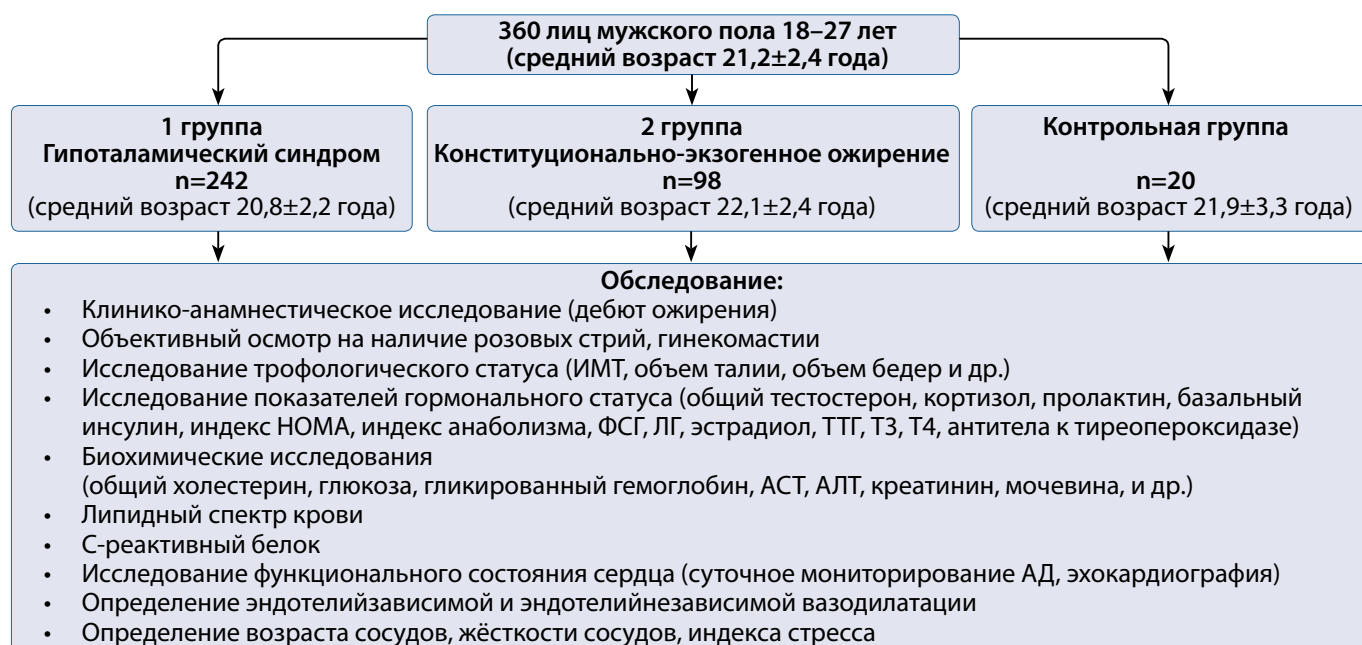


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол; европеоидная раса; призывной возраст 18–27 лет (поздний пубертат или молодой возраст), добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Другие критерии включения/невключения не применялись.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе эндокринологического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Продолжительность исследования

Продолжительность набора участников в исследование в соответствии с планом составила 3 года. Исследование проводилось в период с 2017 по 2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всех участников обследовали по единому протоколу:

- общий осмотр для выявления гинекомастии, розовых стрий, определения роста-весовых показателей, объема талии, объема бедер;
- забор венозной крови натощак для определения сывороточных уровней общего тестостерона, кортизола, пролактина, базального инсулина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, общего холестерина, глюкозы, гликированного гемоглобина, АСТ, АЛТ, липидного спектра крови, С-реактивного белка;
- для оценки функционального состояния кардиоваскулярной системы проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) и эхокардиографическое исследование;
- для оценки функции эндотелия сосудов проводились исследования методами плетизмографии и ультразвукового сканирования;

Основной исход исследования

Основными оцениваемыми параметрами в рамках исследования явились показатели эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД, потокзависимая вазодилатация); эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД); показатель региональной жесткости артериального русла – индекс аугментации, нормализованный до ЧСС=75 в минуту (Alp75, augmentation index); ангиологический возраст (определяется на основании возрастного индекса, рассчитанного с использованием математических моделей).

Дополнительные исходы исследования

Дополнительные оцениваемые параметры: показатели суточного мониторирования АД (ЧСС; среднесуточные показатели АД; вариабельность АД); эхокардиографические показатели (относительная толщина стенки левого желудочка; масса миокарда левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка); индекс массы тела (ИМТ); объем талии; объем бедер; соотношение объем талии/объем бедер; уровни С-реактивного белка, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, кортизола, инсулина, индекс НОМА; липидный спектр крови.

Анализ в подгруппах

Участников исследования разделили на три когорты: с гипоталамическим синдромом; с конституционально-экзогенным ожирением; практически здоровых лиц.

Гипоталамический синдром (гипоталамическое ожирение, ожирение с розовыми стриями) верифицировался при наличии симптомокомплекса, включающего ожирение и розовые стрии [12].

Группу с гипоталамическим синдромом составили лица мужского пола; призывного возраста с признаками гипоталамического синдрома; без сахарного диабета; без аденомы гипофиза; без синдрома Иценко–Кушинга.

Группу с конституционально-экзогенным ожирением составили лица мужского пола; призывного возраста с признаками абдоминального ожирения; без сахарного диабета; без аденомы гипофиза; без синдрома Иценко–Кушинга.

Контрольную группу составили лица мужского пола; призывного возраста без соматической патологии.

Методы регистрации исходов

Забор венозной крови для лабораторных исследований проводился в утренние часы натощак. Определение концентрации АЛТ, АСТ, глюкозы, холестерина, липидных фракций крови проводили на биохимическом анализаторе Architect с 8000 (Abbot, США). Базальную концентрацию иммунореактивного инсулина проводили на иммунохимическом анализаторе «Architect i 2000» (Abbott, США). Определение концентрации кортизола, тестостерона, пролактина проводили на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 (Roche, Швейцария) с помощью набора реагентов «Алкор-Био» (СПб, Россия). Для изучения циркадной динамики кортизола его уровень определялся дважды – в 7.00 и в 21.00. Референсные значения определялись на основании данных локальной лаборатории. Для оценки функционального состояния кардиоваскулярной системы проводилось суточное мониторирование артериального давления на приборе «Кардиотехника» (ИНКАРТ, г. Санкт-Петербург) по стандартной методике [20] и эхокардиография на ультразвуковом сканере «SIEMENS G60» (Германия) по общепринятой методике [21].

Исследование функции сосудистого эндотелия проводили методом ультразвукового сканирования и с помощью контурного анализа пульсовой волны. Ультразвуковое исследование выполнено на сканере «Samsung Medison Accuvix XG» (Южная Корея) с использованием линейного мультисекторного датчика. Для оценки функционального состояния эндотелия применялась методика, предложенная D.S. Celermajer et al. (1992) [22]. Данная методика определения эндотелиальной функции основана на оценке способности эндотелия продуцировать оксид азота в условиях реактивной гиперемии и изменения кровотока. Первоначально проводили пробу с реактивной гиперемией. Для этого выполняли ультразвуковое исследование плечевой артерии и определяли ее диаметр в покое. Реактивная гиперемия модулировалась манжеточной окклюзией плечевой артерии на 4–5 мин. С помощью манжеты сфигмоманометра проводили компрессию плечевой артерии, создавая давление на 50 мм рт. ст. превышающее собственное систолическое АД пациента. Сразу же после снятия манжеты, а потом через 30 секунд и через 60 секунд вновь измеряли диаметр плечевой артерии.

По результатам выполненных измерений рассчитывали показатель эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД, потокзависимая вазодилатация). В норме плечевая артерия расширяется на $\geq 10\%$ на фоне реактивной гиперемии от исходного диаметра. Меньшая степень расширения или сужение сосуда считается проявлением дисфункции эндотелия. Через 10 минут отдыха пробу вновь повторяли, но с сублингвальным приемом 1 таблетки нитроглицерина. Реактивность гладкомышечного слоя сосуда оценивали по показателю эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД). Референсные значения для показателя ЭЗВД и ЭНЗВД составляют $\geq 10\%$.

Контурный анализ пульсовой волны проводился на приборе «АнгиоСкан-01» (Россия). Аппарат «АнгиоСкан-01» – устройство с излучателем инфракрасных волн и датчиком, считывающим эти волны. В контексте исследования на приборе «АнгиоСкан-01» эндотелиальная дисфункция рассматривалась как нарушение нормального тока крови по сосудам вследствие снижения выработки эндотелием оксид азота. Прибор устанавливается на концевой фаланге указательного пальца верхней конечности. Инфракрасные волны проходят сквозь концевую фалангу указательного пальца верхней конечности, после чего прибор считывает их колебания и производит анализ данных в автоматическом режиме. Исследование проводилось натощак в утренние часы, перед процедурой пациенты не курили и не употребляли кофе. Анализ проводился в тихом, затемненном помещении, при температуре 20–22°C. При проведении исследования пациенты находились в положении сидя, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. С помощью прибора «АнгиоСкан» оценивались частота пульса, возраст сосудистой стенки, тип пульсовой волны, жесткость сосудистой стенки, индекс стресса, насыщение крови кислородом. Определялся показатель региональной жесткости артериального русла – индекс аугментации, нормализованный до ЧСС=75 уд/мин. (AIp75, augmentation index). Индекс стресса (индекс напряжения регуляторных систем, индекс Баевского) рассчитывается по показателям вариабельности ритма сердца. Данный показатель характеризует напряженность сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Возраст сосудистой системы – показатель, характеризующий соответствие сосудистой стенки пациента, функциональному состоянию сосудистой стенки вне патологических состояний. Данный показатель определяется на основании возрастного индекса, рассчитанного с использованием математических моделей [23].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (протокол №01123 от 01.11.2017).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoftInc, США). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При описании нормально

распределенных переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Категориальные переменные представлены в виде частоты выявления и/или в виде долей в процентах. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r). При значениях коэффициента $r < 0,3$ связь считалась слабой и незначительной; при значениях $r = 0,3–0,7$ – средней или умеренной; при значениях $r > 0,7$ – значительной и сильной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1. Видно, что группы неоднородны по состоянию жирового и углеводного обменов, гормональному статусу. Пациенты с гипоталамическим синдромом моложе больных конституционно-экзогенным ожирением, но при этом у них наблюдаются более значимые гемодинамические, гормональные и метаболические изменения. У всех пациентов, имевших на коже розовые стрии, дебют ожирения приходился на детский возраст.

Основные результаты исследования

Результаты определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) у участников исследования представлены в таблице 2. Установлено, что в группе пациентов с гипоталамическим синдромом ЭЗВД ниже, чем при конституционно-экзогенном ожирении ($p < 0,01$) и в контрольной группе ($p < 0,01$). При этом среднегрупповое значение ЭЗВД, зарегистрированное у пациентов с гипоталамическим синдромом, оказалось ниже нормы. Вместе с тем среднее значение показателя ЭНЗВД во всех группах пациентов соответствовало норме, однако в группе пациентов с гипоталамическим синдромом этот показатель оказался ниже, чем при конституционно-экзогенном ожирении ($p < 0,01$) и в контрольной группе ($p < 0,01$).

В таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа, свидетельствующие о том, что состояние ЭЗВД может определяться множеством факторов, в числе которых возраст; повышение АД; дислипидемия; нарушение жирового и углеводного обменов; усиление продукции вазопрессорных гормонов; вялотекущее воспаление (C-реактивный белок); повышение жесткости сосудистой стенки (индекс аугментации). При этом выявлена средняя по силе корреляционная связь эндотелийзависимой вазодилатации с показателями объема талии ($r = -0,55$; $p < 0,05$) и объема бедер ($r = -0,56$; $p < 0,05$).

Анализ результатов контурного анализа пульсовой волны продемонстрировал статистически значимое увеличение индекса аугментации в группах больных с гипоталамическим синдромом и конституционно-экзогенным ожирением по сравнению с контролем (таблица 4). Среднегрупповое значение индекса аугментации у пациентов с гипоталамическим синдромом выше, чем при конституционно-экзогенном ожирении ($15,47 \pm 2,58$ и $13,24 \pm 3,84\%$; $p < 0,01$). При этом индекс аугментации

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных лиц.

Показатели	Группы обследованных			p
	1 группа (n=242)	2 группа (n=98)	Контроль (n=20)	
Возраст, годы	20,84±2,24	22,18±2,48	21,9±3,3	$p_{K-1}=0,052$ $p_{K-2}=0,659$ $p_{1-2}=0,001$
Систолическое АД, мм рт. ст.	150,89±18,46	139,18±19,13	121,76±11,43	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,16±7,68	88,57±8,42	81,36±9,45	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$
Индекс массы тела, кг/м ²	39,79±2,68	38,66±2,59	23,41±3,44	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$
Объем талии, см	142,17±20,08	135,91±18,90	62,10±3,42	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,010$
Объем бедер, см	116,02±15,56	116,69±17,42	83,80±6,05	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,805$
Объем талии/объем бедер	1,25±0,25	1,18±0,19	0,74±0,02	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,023$
Глюкоза, ммоль/л	6,04±0,59	4,98±0,93	4,60±0,29	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,036$ $p_{1-2}=0,001$
Гликированный гемоглобин, %	5,65±0,72	5,31±0,67	4,63±0,41	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$
Инсулин, мкМЕ/мл	32,17±22,18	23,81±12,91	5,68±0,88	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$
Индекс НОМА	8,92±0,85	5,50±0,50	1,16±0,19	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,013$
Общий тестостерон, нмоль/л	15,50±5,59	16,75±6,53	32,65±6,90	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,038$
Кортизол в 7.00, нмоль/л	361,86±49,0	305,18±32,75	248,80±58,37	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,003$
Кортизол в 21.00, нмоль/л	245,59±11,44	193,48±10,26	106,96±10,31	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,007$
Пролактин, мМЕ/л	356,39±29,07	278,85±26,65	222,30±23,75	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕд/мл	4,16±2,90	4,13±2,59	3,25±2,05	$p_{K-1}=0,169$ $p_{K-2}=0,160$ $p_{1-2}=0,945$
Лютеинизирующий гормон, мМЕд/мл	7,43±4,40	5,68±2,65	1,86±0,52	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$
Эстрадиол, пмоль/л	107,69±53,21	108,95±53,68	60,8±23,85	$p_{K-1}=0,001$ $p_{K-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,860$

Примечание. АД – артериальное давление.

Формат представления данных: среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), величина уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации у пациентов с гипоталамическим синдромом, конституционально-экзогенным ожирением и в контрольной группе.

Показатели	Обследованные группы			Референсные значения	p
	1 группа (n=242)	2 группа (n=98)	Контроль (n=20)		
ЭЗВД, %	9,44±1,26	10,37±1,21	13,51±1,15	≥10%	p _{K-1} =0,001 p _{K-2} =0,001 p ₁₋₂ =0,001
ЭНЗВД, %	10,29±1,28	11,29±1,14	14,48±1,16	≥10%	p _{K-1} =0,001 p _{K-2} =0,001 p ₁₋₂ =0,001

Примечание. ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация.

Формат представления данных: среднее и стандартное отклонение (M±σ), величина уровня статистической значимости p<0,05.

Таблица 3. Статистически значимые корреляции между эндотелийзависимой вазодилатацией и гемодинамическими, гормональными, метаболическими, воспалительными изменениями у больных ожирением

Переменная, коррелирующая с ЭЗВД	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Возраст, годы	-0,37	<0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	-0,41	<0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	-0,39	<0,05
Масса миокарда, г	-0,19	<0,05
Индекс аугментации (Alp75), %	-0,42	<0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	-0,61	<0,05
Объем талии, см	-0,55	<0,05
Объем бедер, см	-0,56	<0,05
Объем талии/объем бедер	-0,35	<0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	-0,22	<0,05
Гликированный гемоглобин, %	-0,29	<0,05
Инсулин, мкЕД/мл	-0,37	<0,05
Индекс НОМА	-0,37	<0,05
Общий холестерин, ммоль/л	-0,37	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	-0,29	<0,05
ЛПОНП, ммоль/л	-0,53	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	-0,23	<0,05
Коэффициент атерогенности	-0,24	<0,05
Кортизол в 21.00, нмоль/л	-0,23	<0,05
Пролактин, мМЕ/л	-0,23	<0,05
Лютеинизирующий гормон, МЕ/мл	-0,37	<0,05
Тестостерон, нмоль/л	0,46	<0,05
C-реактивный белок, г/л	-0,19	<0,05

Примечание. АД – артериальное давление; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Таблица 4. Результаты контурного анализа пульсовой волны у пациентов с гипоталамическим синдромом, конституционально-экзогенным ожирением и в контрольной группе.

Показатели	Обследованные группы			Референсные значения	p
	1 группа (n=242)	2 группа (n=98)	Контроль (n=20)		
Индекс аугментации (Alp75), %	15,47±2,58	13,24±3,84	7,26±2,39	от -12,0 до 8,0	p _{K-1} =0,001 p _{K-2} =0,001 p ₁₋₂ =0,001
Биологический возраст сосудистой стенки, годы	43,57±6,26	43,12±6,91	21,91±3,42	Фактический возраст	p _{K-1} =0,001 p _{K-2} =0,001 p ₁₋₂ =0,812
Индекс стресса (индекс Баевского)	837,15±149,54	874,13±188,04	75,69±12,45	50–150	p _{K-1} =0,001 p _{K-2} =0,001 p ₁₋₂ =0,531

Примечание. Формат представления данных: среднее и стандартное отклонение (M±σ), величина уровня статистической значимости p<0,05.

в группах пациентов с ожирением в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе. Средний возраст сосудистой стенки, рассчитанный в группе пациентов с гипоталамическим синдромом и конституционально-экзогенным ожирением, сопоставим (43,57±6,26 и 43,12±6,91 года; $p>0,05$), но в 2 раза выше, чем в контрольной группе (43,57±6,26 и 21,91±3,42 года; $p<0,01$; 43,12±6,91 и 21,91±3,42 лет; $p<0,01$). Группы пациентов с гипоталамическим синдромом и конституционально-экзогенным ожирением оказались сопоставимы по индексу стресса, отражающему активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (837,15±149,54 и 874,13±188,04; $p>0,05$). Среднее значение индекса стресса в 1 и 2 группах в 10 раз выше, чем в контрольной группе ($p<0,01$).

В таблице 5 представлены статистически значимые корреляции между возрастом сосудистой стенки и гемодинамическими, гормональными, метаболическими изменениями у больных ожирением. Установлено, что интенсивность ангиологического старения определяется такими гемодинамическими факторами, как увеличение ЧСС ($r=0,32$; $p<0,05$); повышение уровня среднесуточного систолического АД ($r=0,27$; $p<0,05$); повышение уровня среднесуточного диастолического АД ($r=0,22$; $p<0,05$); увеличение вариабельности систолического АД в дневное время ($r=0,25$; $p<0,001$); увеличение вариабельности диастолического АД в дневное время ($r=0,17$; $p<0,05$). Среди метаболических факторов, определяющих интенсивность ангиологического старения периферических артерий, следует отметить повышение ИМТ

($r=0,23$; $p<0,05$); увеличение инсулинорезистентности ($r=0,17$; $p<0,05$); атерогенность липидного спектра с повышением концентрации липопротеидов очень низкой плотности ($r=0,39$; $p<0,05$). Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки также связано с повышением С-реактивного белка ($r=0,27$; $p<0,05$), что отражает участие воспалительных механизмов в ухудшении функции эндотелия и прогрессировании процессов ангиологического старения. Выявлена слабая по силе корреляционная связь между интенсивностью процессов ангиологического старения и снижением ЭЗВД ($r=-0,31$; $p<0,05$), а также снижением ЭНЗВД ($r=-0,33$; $p<0,05$). Доказана высокая значимость активации симпатического отдела вегетативной нервной системы в интенсивности процессов ангиологического старения (индекс стресса $r=0,51$; $p<0,05$). Получены данные о существовании прямой корреляционной связи между уровнем трансаминаз (АЛТ, АСТ) и сосудистым возрастом. Данный факт можно объяснить лишь тем, что повышение АЛТ и АСТ обусловлено жировым гепатозом, поскольку данная патология наблюдалась у большинства больных ожирением независимо от его этиологии (91,7%), а уровень трансаминаз был достоверно выше в группе с гипоталамическим синдромом (АЛТ: 37,93±12,16 и 13,70±3,74 Ед/л; $p=0,001$; АСТ: 29,65±13,08 и 16,30±2,54 Ед/л; $p=0,001$) и с конституционально-экзогенным ожирением (АЛТ: 38,09±16,01 и 13,70±3,74 Ед/л; $p=0,001$; АЛТ: 28,35±13,90 и 16,30±2,54 Ед/л; $p=0,001$) в сравнении с контрольной группой. Таким образом, выполненный корреляционный

Таблица 5. Статистически значимые корреляции между биологическим возрастом сосудистой стенки и гемодинамическими, гормональными, метаболическими, воспалительными изменениями у больных ожирением

Переменная, коррелирующая с биологическим возрастом сосудистой стенки	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
ЧСС, уд/мин	0,32	<0,05
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	0,27	<0,05
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	0,22	<0,05
Вариабельность систолического АД в дневное время, мм рт. ст.	0,25	<0,05
Вариабельность диастолического АД в дневное время, мм рт. ст.	0,17	<0,05
Относительная толщина стенки левого желудочка	0,23	<0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	0,23	<0,05
Индекс НОМА	0,17	<0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,36	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	0,39	<0,05
Коэффициент атерогенности	0,26	<0,05
С-реактивный белок, г/л	0,27	<0,05
ЭЗВД, %	-0,31	<0,05
ЭНЗВД, %	-0,33	<0,05
Индекс стресса (индекс Баевского)	0,51	<0,05
Индекс аугментации (AIp75), %	0,45	<0,05
АЛТ, Ед	0,19	<0,05
АСТ, Ед	0,18	<0,05

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация; АСТ – аланинаминотрансфераза; АЛТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 6. Статистически значимые корреляции между жесткостью сосудистой стенки и гемодинамическими, гормональными, метаболическими, воспалительными изменениями у больных ожирением.

Переменная, коррелирующая с индексом аугментации	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	0,21	<0,05
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	0,19	<0,05
Вариабельность систолического АД в дневное время, мм рт. ст.	0,24	<0,05
Вариабельность диастолического АД в дневное время, мм рт. ст.	0,18	<0,05
ИМТ, кг/м ²	0,18	<0,05
Гликированный гемоглобин, %	0,29	<0,05
Индекс НОМА	0,17	<0,05
Коэффициент атерогенности	0,26	<0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,36	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	0,39	<0,05
С-реактивный белок, г/л	0,36	<0,05
ЭЗВД, %	-0,17	<0,05
ЭНЗВД, %	-0,18	<0,05

Примечание. АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация.

анализ свидетельствует о существенном вкладе гормональных, метаболических и гемодинамических нарушений в прогрессирование структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у больных ожирением независимо от его этиологии.

В таблице 6 представлены результаты корреляционного анализа, отражающие связь между жесткостью и гемодинамическими, гормональными, метаболическими изменениями у больных ожирением. Установлено, что жесткость сосудистой стенки связана с повышением уровня среднесуточного систолического АД ($r=0,21$; $p<0,05$); среднесуточного диастолического АД ($r=0,19$; $p<0,05$); вариабельности систолического АД в дневное время ($r=0,24$; $p<0,001$); вариабельности диастолического АД в дневное время ($r=0,18$; $p<0,05$), что весьма закономерно. Также получены данные о том, что жесткость сосудистой стенки связана с нарушением углеводного обмена, дислипидемией, повышением ИТМ, эндотелиальной дисфункцией, вялотекущим воспалением (С-реактивный белок).

Дополнительные результаты исследования

У пациентов с гипоталамическим синдромом зафиксирован более высокий уровень общего холестерина, чем при конституционально-экзогенном ожирении ($5,01\pm 1,06$ и $4,69\pm 0,86$ ммоль/л; $p=0,008$) и в контрольной группе ($5,01\pm 1,06$ и $3,59\pm 0,57$; $p=0,001$). Помимо этого у пациентов с гипоталамическим синдромом отмечался более высокий коэффициент атерогенности в сравнении с конституционально-экзогенным ожирением ($3,05\pm 0,71$ и $2,86\pm 0,61$; $p=0,023$) и контрольной группой ($3,05\pm 0,71$ и $2,27\pm 0,18$; $p=0,001$). Другие показатели липидного спектра были сопоставимы между пациентами с гипоталамическим синдромом и конституционально-экзогенным ожирением. Это касалось уровня липопротеидов низкой плотности ($3,26\pm 0,67$ и $3,41\pm 0,77$ ммоль/л; $p=0,071$), липопротеидов очень низкой плотности ($0,62\pm 0,27$

и $0,57\pm 0,16$ ммоль/л; $p=0,850$), липопротеидов высокой плотности ($1,24\pm 0,39$ и $1,29\pm 0,32$ ммоль/л; $p=0,380$) и триглицеридов ($1,53\pm 0,56$ и $1,53\pm 0,65$ ммоль/л; $p=0,985$). Таким образом, у пациентов с гипоталамическим синдромом профиль липидов крови оказался более атерогенным, чем у больных конституционально-экзогенным ожирением. Корреляционный анализ показал, что повышение атерогенности липидного спектра крови может быть связано с нарушением углеводного, жирового и гормонального обменов. Так значение коэффициента атерогенности находится в прямой корреляционной связи с концентрацией гликированного гемоглобина ($r=0,18$; $p<0,05$); индексом НОМА ($r=0,12$; $p<0,05$); инсулином ($r=0,26$; $p<0,05$); соотношением объем талии/объем бедер ($r=0,52$; $p<0,05$); пролактином ($r=0,17$; $p<0,05$); лютеинизирующим гормоном ($r=0,24$; $p<0,05$).

Особенностью пациентов с гипоталамическим синдромом являлся более высокий уровень С-реактивного белка, чем при конституционально-экзогенном ожирении ($6,50\pm 0,24$ и $3,91\pm 0,36$ г/л; $p=0,001$) и в контрольной группе ($6,50\pm 0,24$ и $3,21\pm 0,76$ г/л; $p=0,001$). Установлены статистически значимые корреляции между уровнем С-реактивного белка и ИМТ ($r=0,21$; $p<0,05$); объемом талии ($r=0,27$; $p<0,05$); объемом бедер ($r=0,18$; $p<0,05$); глюкозой ($r=0,26$; $p<0,05$); гликированным гемоглобином ($r=0,21$; $p<0,05$); инсулином ($r=0,18$; $p<0,05$); липопротеидами высокой плотности ($r=-0,26$; $p<0,05$); липопротеидами очень низкой плотности ($r=0,29$; $p<0,05$); триглицеридами ($r=0,21$; $p<0,05$); индексом аугментации ($r=0,36$; $p<0,05$); ЭЗВД ($r=-0,19$; $p<0,05$); ЭНЗВД ($r=-0,21$; $p<0,05$); возрастом сосудистой стенки ($r=0,27$; $p<0,05$). Помимо этого повышение С-реактивного белка может быть связано и изменением функциональной активности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Доказательством этому являются установленные корреляции между повышением С-реактивного белка и усилением продукции кортизола в 7.00 ($r=0,19$; $p<0,05$); кортизола в 21.00

($r=0,28$; $p<0,05$); пролактин ($r=0,17$; $p<0,05$). Подобные гормональные изменения свойственны пациентам с гипоталамическим синдромом.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательных явлений не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с гипоталамическим синдромом и конституционально-экзогенным ожирением показатели жесткости сосудистой стенки, индекса стресса, ангиологического возраста достоверно выше, а показатели ЭЗВД и ЭНЗВД достоверно ниже, чем в контрольной группе. Более выраженные структурно-функциональные изменения сосудистой стенки отмечались у пациентов с гипоталамическим синдромом. У больных ожирением нарушение архитектоники сосудистой стенки, прогрессирование артериальной ригидности и интенсивность ангиологического старения обусловлены выраженностью гормональных, метаболических и гемодинамических нарушений, а также активностью вялотекущих воспалительных процессов.

Обсуждение основного результата исследования

В России на протяжении многих лет термин «гипоталамический синдром пубертатного периода» являлся часто используемым и наиболее оправданным, так как именно он в полной мере отражает топик поражения при данной патологии [24]. Однако в последние годы нейроэндокриннообменный синдром все чаще обозначают как «метаболический синдром», не учитывая при этом нарушений в репродуктивной системе, возникающих при гипоталамическом синдроме пубертатного периода [25]. За рубежом гипоталамический синдром пубертатного периода не принято выделять в отдельную нозологическую форму. При этом розовые стрии, являющиеся патогномичным признаком гипоталамического синдрома пубертатного периода, принимаются за симптом дерматологического заболевания. Вместе с тем российские ученые полагают, что появление розовых стрий, прежде всего, обусловлено дисфункцией гипоталамуса и усилением продукции кортизола [26]. В более ранних исследованиях нами были продемонстрированы более выраженные гормональные, метаболические и гемодинамические нарушения у пациентов с гипоталамическим синдромом (ожирение с розовыми стриями), чем при конституционально-экзогенном ожирении [27, 28], что доказывает целесообразность рассмотрения гипоталамического синдрома с позиции отдельно выделенной нейроэндокриннообменной патологии.

До сих пор не выработано единого мнения о том, какой подход к оценке эндотелиальной функции можно считать наилучшим, а референсные значения каждого метода являются произвольными и несопоставимыми. В своей работе мы использовали неинвазивные, недорогостоящие и простые в применении методы оценки эндотелиальной функции.

В настоящем исследовании установлена связь гемодинамических, гормональных, метаболических, воспалительных изменений, возникающих у юношей с гипо-

таламическим синдромом, с развитием эндотелиальной дисфункции и преждевременным ангиологическим старением. Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными зарубежными коллегами. В частности при изучении связи между подростковым ожирением и эндотелиальной дисфункцией установлены корреляции между соотношением окружность талии/рост и толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии ($r=0,23$), а также между содержанием в сыворотке молекул межклеточной адгезии-1 и инсулинорезистентностью ($r=0,32$) [29]. Однако в другом подобном исследовании, не выявлено различий в состоянии сосудистой стенки между подростками с ожирением и нормальным весом [30]. Возможно, это связано с тем, что в данной работе в качестве маркера эндотелиальной дисфункции оценивалась лишь толщина комплекса интима-медиа, тогда как у лиц молодого возраста показатели жесткости сосудистой стенки более информативны для оценки структурно-функционального состояния сосудов [31].

В настоящее время понятие «сердечно-сосудистого возраста» рекомендуется широко использовать при проведении профилактического консультирования пациентов, в особенности молодого возраста с низким абсолютным, но высоким относительным риском. В данном исследовании маркером интенсивности сердечно-сосудистого старения являлся показатель возраста сосудистой стенки, определяемый при контурном анализе пульсовой волны. Исследование показало, что структурно-функциональные изменения сосудистой стенки могут являться следствием влияния возраста; повышения уровня АД; жесткости сосудистой стенки; гиперсимпатикотонии; нарушений жирового и углеводного обмена; дислипидемии; усиления продукции вазопрессорных гормонов; вялотекущих воспалительных процессов. Получены доказательства существенного вклада гормональных, метаболических, гемодинамических, воспалительных изменений в нарушение архитектоники сосудистой стенки, прогрессирование артериальной ригидности и интенсивность ангиологического старения у больных ожирением независимо от его этиологии. Сдвиги гормонально-метаболического статуса, развивающиеся у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим синдромом, обуславливают раннее развитие эндотелиальной дисфункции, и это создает предпосылки для ускоренного возникновения кардиоваскулярной патологии у этой категории больных.

Резюме основного результата исследования

Для пациентов с гипоталамическим синдромом свойственно более выраженное изменение липидного спектра крови и прогрессирующее хроническое воспаления, чем при конституционально-экзогенном ожирении. Прогрессирование вялотекущего воспаления при гипоталамическом синдроме обусловлено нарушениями углеводного и жирового обмена, а также нейрогормональными сдвигами на фоне изменения функциональной активности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Обсуждение дополнительного результата исследования

Результаты исследований показывают, что у больных ожирением отмечается достоверное снижение

эндотелийзависимой вазодилатации по мере нарастания степени ожирения [32]. У пациентов с ожирением развитию эндотелиальной дисфункции способствуют множественные механизмы, в том числе дислипидемия и прогрессирующее хроническое воспаление [9, 10]. Настоящее исследование показало, что у пациентов с гипоталамическим синдромом профиль липидов обладает более атерогенными свойствами, чем при конституционально-экзогенном ожирении. В других исследованиях развитие дислипидемии при ожирении связывали только с нарушением углеводного и жирового обменов [8], при этом последствия нейрогормональных нарушений центральной генеза в литературе не описывались. Оказалось, что повышение атерогенности липидного спектра крови может быть связано не только с нарушением углеводного и жирового обменов, но и с повышением уровня пролактина ($r=0,17$; $p<0,05$) и лютеинизирующего гормона ($r=0,24$; $p<0,05$), как следствие изменения функциональной активности гипоталамо-гипофизарных структур. Другим не менее значимым индуктором развития эндотелиальной дисфункции является хроническое медленно прогрессирующее воспаление [9]. При гипоталамическом синдроме уровень С-реактивного белка оказался в 2 раза выше, чем при конституционально-экзогенном ожирении ($6,50\pm 0,24$ и $3,91\pm 0,36$ г/л; $p=0,001$). Этот факт указывает на более прогрессивный характер вяло текущего воспаления при данной нейроэндокринной патологии по сравнению с обычным конституционально-экзогенным ожирением. Прогрессирование вялотекущего воспаления при гипоталамическом синдроме может быть связано с дислипидемией, изменением структурно-функциональной структуры сосудистой стенки, нарушениями жирового и углеводного обменов, нейрогормональными сдвигами в виде усиления продукции кортизола и пролактина.

Ограничения исследования

В нашем исследовании не проводился формальный расчет объема выборки, что допустимо в рамках неинтервенционного исследования. Набор пациентов в исследование осуществлялся среди лиц мужского пола призывного возраста 18–27 лет, направленных райвоенкоматами для обследования в эндокринологическое отделение, т. е. выборочным методом в соответствии с критериями включения в исследование. Жесткие критерии отбора участников исследования уменьшают вероятность влияния на результат дополнительных вмешивающихся факторов. Однако в реальной клинической практике на клиническое течение гипоталамического

синдрома могут влиять факторы образа жизни, пищевое поведение, сопутствующие заболевания. Таким образом, экстраполяция результатов на общую популяцию пациентов с гипоталамическим синдромом некорректна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с гипоталамическим синдромом и конституционально-экзогенным ожирением показатели жесткости сосудистой стенки, индекса стресса, ангиологического возраста достоверно выше, а показатели ЭЗВД и ЭНЗВД достоверно ниже, чем в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют об ухудшении функции эндотелия и повышении жесткости сосудистой стенки у больных, страдающих ожирением, независимо от его этиологии. Однако у пациентов с гипоталамическим синдромом отмечаются более выраженные структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, чем при конституционально-экзогенном ожирении. Получены доказательства существенного вклада гормональных, метаболических, гемодинамических, воспалительных изменений в нарушение архитектоники сосудистой стенки, прогрессирование артериальной ригидности и интенсивность ангиологического старения у больных ожирением независимо от его этиологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при лабораторном и инструментальном обеспечении плановой НИР с использованием ресурсов базового медицинского учреждения.

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

Участие авторов. Церцвадзе Лана Кахаберовна – существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Авдеева Марина Владимировна – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Щеглова Лариса Васильевна – существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Василенко Владимир Станиславович – существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. 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. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
2. Mattsson M, Maher GM, Boland F, et al. Group-based trajectory modelling for BMI trajectories in childhood: A systematic review. *Bierhaus A, ed. Obes Rev*. 2019;20(7):998–1015. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12842>
3. Крук Л.П., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Функциональное состояние щитовидной железы при гипоталамическом синдроме пубертатного периода // Сб. «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». – 2018. – Т. 13. – №1. – С. 297–304. [Kruk LP, Stroeve Yul, Churilov LP. Funktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy pri gipotalamicheskom sindrome pubertatnogo perioda [abstract]. St. Petersburg. 2018; 13 Suppl 1: 297–304. (In Russ.)]
4. Габбасова Н.В., Дзень Н.В., Хаперскава М.А. Анализ заболеваемости ожирением в Воронежской области за период 2011–2016 годы // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – №70. – С. 11–15. [Gabbasova NV, Dzen NV, Khaperskova MA. Analysis of the incidence of obesity in the Voronezh region for the period 2011–2016. Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region. 2017; (70): 11–15. (In Russ.)]

5. Genovesi S, Antolini L, Giussani M, et al. Hypertension, Prehypertension, and Transient Elevated Blood Pressure in Children: Association With Weight Excess and Waist Circumference. *Am J Hypertens*. 2010;23(7):756-761. doi: <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.50>
6. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(sep25 2):e4759-e4759. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4759>
7. Valerio G, Maffei C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):88. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0525-6>
8. Лавренкова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №1. – С. 48-55. [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9759>
9. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Жестянникова Е.И. Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей. – 2019. – Т. 4. – №2. – С. 35-41 // Медицина: теория и практика [Smirnova NN, Kuprienko NB, Gestjannikova EI. Endothelial dysfunction in obese children. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(2):35-41. (In Russ.)]
10. Чусова Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции при ожирении // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – №5–2. – С. 67 [Chusova NA. Role of endothelial dysfunction in obesity. *International student scientific bulletin*. 2019;(5–2):67. (In Russ.)]
11. Nikonova L V., Tishkovskiy S V., Butrim OS, Davydchik E V. Hypothalamic syndrome. The role of the hypothalamus in the formation of eating behavior and obesity. *J Grodno State Med Univ*. 2019;17(4):355-360. doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-4-355-360>
12. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Али Н., и др. Ожирение с розовыми стриями – проблемная патология детей и подростков // Сб. материалов IX российского форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения». – 2019. – С. 166–173. [Stroev Yul, Churilov LP, Ali N, et al. Ozhirenie s rozovymi striyami – problemnaya patologiya detey i podrostkov [abstract]. *St. Petersburg*. 2019; S.166–173. (In Russ.)]
13. Borowska-Striuk T. Therapeutic tactics in the hypothalamic syndrome of puberty in girls. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 2018;23(3):92-97. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3.147963>
14. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, et al. Hypothalamic Obesity in Children. In: Kiess W, Wabitsch M, Maffei C, Sharma AM (eds): *Metabolic Syndrome and Obesity in Childhood and Adolescence*. *Pediatr Adolesc Med*. Basel, Karger, 2015;19:13-30. doi: <https://doi.org/10.1159/000368102>
15. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev*. 2012;13(9):780-798. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01004.x>
16. Ершевская А.Б., Новикова А.П., Лесик И.П. Патогенетические механизмы ожирения у детей // Вестник НовГУ. – 2018. – №5. – С. 35–37. [Ershvskaya AB, Novikova AP, Lesik IP. Pathogenetic mechanisms of obesity in children // *Bulletin of Novgorod State University*. 2018;(5):35-37. (In Russ.)]
17. Отто Н.Ю., Сагитова Г.Р., Никулина Н.Ю., Ледяев М.Я. Частота метаболического синдрома и других осложнений ожирения в практике детского эндокринолога // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 67. – №3. – С. 93-98. [Otto NYu, Sagitova GR, Nikulina NYu, Ledyayev MYa. The frequency of the metabolic syndrome and other complications of obesity in the practice of a pediatric endocrinologist. *Bulletin of Novgorod State University*. 2018;67(3):93-98. (In Russ.)]
18. Точилина О.В., Андреева И.Н. Физические факторы в комплексном лечении дисфункции гипоталамуса в подростковом возрасте // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2017. – Т. 23. – №4. – С. 181. [Tochilina OV, Andreeva IN. Physical factors in the complex treatment of hypothalamic dysfunction in adolescence. *Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2017;23(4):181. (In Russ.)]
19. Oluwagbemigun K, Buyken AE, Alexy U, Schmid M, Herder C, Nöthlings U. Developmental trajectories of body mass index from childhood into late adolescence and subsequent late adolescence–young adulthood cardiometabolic risk markers. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0813-5>
20. Порога А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы. – М., 2005. – 36 с. [Rogoz A.N., Nikol'skij V.P., Oshchepkova E.V. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya pri gipertonii. *Metodicheskie voprosy*. – M., 2005. – 36 s. (In Russ.)]
21. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.95. – №3. – С. 1–28. [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 95(3): 1-28. (In Russ.)]
22. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(2):471-476. doi: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90305-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90305-0)
23. Метод Парфенова - о необходимости оценки артериальной функции [Early diagnosis of cardiovascular disease (CVD) is the main area of our research and development In Russ.]] Доступно по: <https://angioscan.ru/ru/parfenov-method/af-assessment>. Ссылка активна на 17.02.2020
24. Жуковец И.В., Быстрицкая Т.С., Конеева Е.Я., Путинцева О.Г. Этиология и патогенез дисфункции гипоталамуса: современный взгляд на проблему (Обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – №42. – С. 96-99. [Zhukovets IV, Bystritskaya TS, Koneeva EYa, Putintseva OG. Etiology and pathogenesis of hypothalamic dysfunction: a modern view of the problem (Literature review). *Bulletin of physiology and respiratory pathology*. 2011; (42): 96-99. (In Russ.)]
25. Жуковец И.В. Спорные вопросы нозологии: метаболический синдром или дисфункция гипоталамуса? // Амурский медицинский журнал. – 2014. – Т.5. – №1. – С. 105-108. [Zhukovets IV. Controversial issues of nosology: metabolic syndrome or dysfunction of the hypothalamus? *Amur Medical Journal*. 2014;5(1):105-108. (In Russ.)]
26. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Кожные стрии: новые представления о патогенезе и диагностической значимости старого симптома // Медицина. XXI век. – 2008. – №11. – С. 50-55. [Stroev Yul, Churilov LP. Skin striae: new ideas about the pathogenesis and diagnostic significance of the old symptom. *Medicine. XXI Century*. 2008;(11):50-55. (In Russ.)]
27. Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Василенко В.С. Особенности гормонального и кардиометаболического профиля у юношей с гипоталамическим синдромом позднего пубертатного периода // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №4. [Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Scheglova LV, Vasilenko VS. Features of the hormonal and cardiometabolic profile in young men with the hypothalamic syndrome of the late pubertary period. *Modern problems of science and education*. 2019;(4):36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.29064>
28. Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Ерина М.Ю. Предикторы метаболического синдрома у юношей и лиц молодого возраста в зависимости от степени их половозрелости и причины ожирения // Современные проблемы науки и образования. – 2019. [Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Scheglova LV, Erina MYu. Predictors of metabolic syndrome in youths and young men depending on the degree of purification and reason of obesity. *Modern problems of science and education*. 2019;(5). (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.29094>
29. Ribeiro ACR, Lyra A, Bonfitto AJ, et al. Assessment of intima-media thickness of the carotid artery and intraluminal diameter of the brachial artery as cardiovascular risk markers in Brazilian adolescents with overweight or obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(3):339-345. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0254>
30. Murni IK, Sulistyoningrum DC, Susilowati R, Julia M. Risk of metabolic syndrome and early vascular markers for atherosclerosis in obese Indonesian adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2020;40(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1080/20469047.2019.1697568>
31. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Van Craenenbroeck AH, et al. Assessment of Endothelial Dysfunction in Childhood Obesity and Clinical Use. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013(2):1-19. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/174782>
32. Лындина М.Л., Шишкин А.Н. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – №2 – С. 18-25 Lyndina ML, Shishkin AN. Clinical features of endothelial dysfunctions in patients with obesity and role of smoking. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(2):18-25. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Авдеева Марина Владимировна**, д.м.н., профессор [**Marina V. Avdeeva**, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskaya street, 194100 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4334-5434>; eLibrary SPIN: 6673-7195; e-mail: lensk69@mail.ru

Церцвадзе Лана Кахаберовна, аспирант [Lana K. Tsertsvadze, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1304-0074>; eLibrary SPIN: 8302-1703; e-mail: doct.lana@mail.ru

Щеглова Лариса Васильевна, д.м.н., профессор [Larisa V. Scheglova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1059-4610>; eLibrary SPIN: 6983-3999; e-mail: shcheglovalar@mail.ru

Василенко Владимир Станиславович, д.м.н., профессор [Vladimir S. Vasilenko, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8833-304X>; eLibrary SPIN: 1355-1790; e-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Василенко В.С. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 257–268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12354>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Scheglova LV, Vasilenko VS. Markers of endothelial dysfunction in adolescent and young patients with hypothalamic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):257–268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12354>

ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

© Н.Н. Мусина^{1*}, Т.В. Саприна¹, Т.С. Прохоренко^{1,2}, А.П. Зима¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Томский региональный центр крови, Томск, Россия

Обоснование. Актуальным представляется вопрос состояния воспалительного статуса и обмена железа у лиц с нарушениями углеводного обмена (НУО), однако довольно мало работ посвящено исследованию взаимосвязей между метаболическими параметрами, в том числе параметрами обмена липидов, показателями воспаления и состоянием феррокинетики при сахарном диабете 1 и 2 типов в сравнительном аспекте.

Цель. Установить направленность изменений воспалительного статуса и состояния феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в зависимости от нарушений липидного обмена.

Методы. В исследование включено 48 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, 81 пациент с сахарным диабетом 2 типа; 11 человек с ожирением без НУО составили группу сравнения, 17 здоровых добровольцев – группу контроля. Субклиническое воспаление оценивали по уровням высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Состояние обмена железа оценивали по основным гематологическим показателям (гемоглобин, количество эритроцитов, гематокрит), концентрациям железа сыворотки, трансферрина, ферритина и гепсидина крови. Всем пациентам проводилась оценка липидного обмена, гликированного гемоглобина и микроальбуминурии.

Результаты. У пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа имело место повышение содержания в крови воспалительных маркеров – ФНО-α, СОЭ и СРБ – относительно пациентов с ожирением и лиц группы контроля. Наибольшая концентрация ФНО-α отмечалась у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (15,28 [12,41–24,41] пг/мл), а СРБ (7,00 [3,00–11,85] нг/мл) и СОЭ (18,00 [9,00–27,00] мм/час) – у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В структуре обследованных лиц с сахарным диабетом (вне зависимости от его типа) дислипидемия IIb в сравнении с менее атерогенной IIa дислипидемией характеризовалась более высокими значениями СРБ (6,9 [3,00–12,35] и 3,00 [1,80–8,70] нг/мл соответственно), СОЭ (20,00 [10,00–30,00] и 15,00 [5,00–24,50] мм/час соответственно) и ферритина (114,80 [48,90–196,45] и 50,90 [19,58–114,10] нг/мл соответственно). Анемия хронических заболеваний при сахарном диабете в сравнении с сидеропенической анемией чаще сопровождалась дислипидемией IIb ($\chi^2=2,743$; $p=0,098$) и характеризовалась более высоким содержанием атерогенных фракций холестерина.

Заключение. Для лиц с сахарным диабетом 2 типа и более атерогенным профилем дислипидемии (IIb тип) характерен фенотип локальной воспалительной мезенхимальной реакции печени с повышением сывороточной концентрации острофазных белков, имеющих преимущественно печеночное происхождение (СРБ, ферритин), а для лиц, страдающих сахарным диабетом 1 типа и имеющих менее атерогенный липидный профиль (IIa тип) – фенотип аутоиммунного, генетически детерминированного воспалительного ответа. Развивающаяся на фоне сахарного диабета анемия хронических заболеваний ассоциирована с более атерогенным липидным профилем, в сравнении с сидеропенической анемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; дислипидемия; анемия; воспаление; С-реактивный белок; фактор некроза опухолей-α.

IRON METABOLISM PARAMETERS AND INFLAMMATORY STATUS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND DYSLIPIDEMIA

© Nadezhda N. Musina^{1*}, Tatiana V. Saprina¹, Tatiana S. Prokhorenko^{1,2}, Anastasia P. Zima¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, Russia

BACKGROUND: Investigating the inflammatory status and iron metabolism in patients with impaired carbohydrate metabolism seems quite relevant, while only few studies are devoted to the relationship between metabolic parameters, including lipid profile, inflammatory status indicators and the state of ferrokinetics in diabetes mellitus types 1 and 2 in a comparative aspect.

AIMS: To establish the direction of changes in the inflammatory status and the state of ferrokinetics in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus depending on lipid metabolism disorders.

MATERIALS AND METHODS: The study included 48 patients with type 1 diabetes, 81 patients with type 2 diabetes; 11 people with obesity without impaired carbohydrate metabolism made up the comparison group, 17 healthy volunteers – the control group. Low-grade inflammation was assessed by the levels of high-sensitive C-reactive protein (CRP), tumor necrosis

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



factor- α (TNF- α), ferritin, and erythrocyte sedimentation rate (ESR). The state of iron metabolism was evaluated by the main hematological parameters (hemoglobin, red blood cell count, hematocrit), serum iron concentrations, transferrin, ferritin and hepcidin concentrations. In all patients lipid metabolism parameters, glycated hemoglobin, and microalbuminuria were measured.

RESULTS: Patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus had significantly higher inflammatory markers concentrations-TNF- α , ESR, and CRP – in relation to obese patients without impaired carbohydrate metabolism and those in the control group. The highest production of TNF- α was observed in patients with type 1 diabetes mellitus (15.28 [12.41–24.41] pg/ml), whereas CRP (7.00 [3.00–11.85] ng/ml) and ESR (18.00 [9.00–27.00] mm/h) were higher in patients with type 2 diabetes. In the structure of the examined individuals with diabetes mellitus (regardless of its type), dyslipidemia type IIb in comparison with less atherogenic type IIa dyslipidemia was characterized by a higher production of CRP (6.9 [3.00–12.35] and 3.00 [1.80–8.70] ng/ml, respectively), ESR (20.00 [10.00–30.00] and 15.00 [5.00–24.50] mm/h, respectively) and ferritin (114.80 [48.90–196.45] and 50.90 [19.58–114.10] ng/ml, respectively). Compared to iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases in diabetes mellitus patients was more often accompanied by dyslipidemia IIb ($\chi^2=2.743$; $p=0.098$) and was characterized by a higher content of atherogenic fractions of cholesterol.

CONCLUSIONS: Patients with type 2 diabetes mellitus and a more atherogenic dyslipidemia profile (type IIb) have a phenotype of the local inflammatory mesenchymal reaction of the liver with an increase in acute-phase proteins predominantly of hepatic origin (CRP, ferritin), whereas individuals suffering from type 1 diabetes and less atherogenic lipid profile (type IIa) have a phenotype of an autoimmune, genetically determined inflammatory response. It has been established that anemia of chronic diseases developing in the background of diabetes mellitus is associated with a more atherogenic lipid profile, compared with iron deficiency anemia.

KEYWORDS: diabetes mellitus; dyslipidemia; anemia; inflammation; c-reactive protein; tumor necrosis factor- α .

ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что сахарный диабет ассоциирован с про-воспалительным иммунным статусом и сопровождается повышением уровня циркулирующих маркеров воспаления, при этом в основе сахарного диабета 1 типа лежит органо-специфическое воспаление аутоиммунного характера, которое приводит к гибели β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [1–3], при сахарном диабете 2 типа патогенез хронического субклинического воспаления, как правило, рассматривается с точки зрения воспалительной активности, индуцируемой жировой тканью [4–7]. В то же время, имеются данные о том, что уровень цитокинов при сахарном диабете остается высоким даже после коррекции ожирения [8]. Это указывает на важную, однако не единственную роль избыточной жировой ткани в воспалении при сахарном диабете 2 типа: так, гипергликемия сама по себе способна индуцировать экспрессию провоспалительных молекул β -клетками и приводить к активации факторов роста фибробластов и маркеров воспаления [9, 10]. Достаточно данных, подтверждающих вклад системного воспаления низкой интенсивности в развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса, в том числе у лиц с нарушением углеводного обмена [11–13], в связи с чем инсулинорезистентность, гипергликемия, атеросклероз и хроническое воспаление могут рассматриваться как звенья одного патогенетического процесса. Стоит отметить, что как в отечественной, так и в зарубежной литературе представлены преимущественно результаты исследований состояния липидного обмена и воспалительного статуса, а также их взаимного влияния, проводившиеся на отдельных когортах пациентов с сахарным диабетом 1 типа и с сахарным диабетом 2 типа, что не позволяло в сравнительном аспекте оценить вклад свойственных сахарному диабету метаболических расстройств в развитие как системного воспаления, так и нарушений обмена липидов и феррокинетики. Показана роль хронического

низкоинтенсивного воспаления в развитии анемического синдрома: цитокины смещают гематопоез в сторону образования миелоидных клеток, а не эритропоэза, фактор некроза опухолей α (ФНО- α) ингибирует пролиферацию эритроидного предшественника, а также активирует макрофаги для эритрофагоцитоза, что приводит к сокращению жизни эритроцитов, интерлейкин 6 (IL-6) через гепсидин ингибирует высвобождение вторичного железа из макрофагов, вызывая гипоферремию [14]. В настоящее время достаточно актуальным представляется вопрос состояния обмена железа у лиц с нарушениями углеводного обмена [15–17], при этом довольно мало работ посвящено исследованию взаимосвязей между метаболическими параметрами, в том числе параметрами обмена липидов, показателями воспалительного статуса и состоянием феррокинетики при сахарном диабете 1 и 2 типов в сравнительном аспекте.

ЦЕЛЬ

Установить направленность изменений воспалительного статуса и состояния феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов в зависимости от типа нарушений липидного обмена.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу: наличие установленного диагноза сахарный диабет 1 или 2 типа соответственно, возраст пациента от 18 до 70 лет, стаж заболевания от 1 года до 30 лет, уровень гликированного гемоглобина от 6,5% до 10,5%.

Критерии включения в дополнительную группу: возраст пациента от 18 до 70 лет, отсутствие нарушений углеводного обмена (НУО) по данным исследования гликированного гемоглобина и проведения стандартного теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы (СТТГ с 75 г глюкозы). Дополнительная группа была разделена на группу сравнения и контроля зависимости от индекса массы тела (ИМТ): в группу сравнения вошли пациенты с ИМТ 30 кг/м кв. и более, в группу контроля – лица с ИМТ от 18,5 до 29,9 кг/м кв.

Критерии не включения: инфекционные заболевания в стадии обострения, специфические инфекционные заболевания, такие как: ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты с любой степенью активности, цирроз печени вирусной и аутоиммунной этиологии, туберкулез; онкологические заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма; курение на момент включения в исследование; гемотрансфузии в период 1 месяца до включения в исследование и в настоящий момент; прием препаратов железа; пред- и постоперационный период; острая почечная, печеночная, сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин, стадия протеинурии; декомпенсация сахарного диабета с наличием кетоацидоза/осмотической дегидратации.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ г. Томска. В исследование включались пациенты, находящиеся на плановой госпитализации в эндокринологической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ г. Томска.

Продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование проводился в течение двух лет (2017–2019 гг.).

Описание медицинского вмешательства

У всех включенных в исследование пациентов проводились сбор анамнестических данных, оценка антропометрических данных, а также забор венозной крови утром натощак из локтевой вены. У пациентов основной группы проводился забор утренней порции мочи с определением микроальбуминурии. В полученных образцах крови исследовались гликированный гемоглобин – в качестве основного параметра оценки компенсации углеводного обмена, уровень креатинина крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, оценивались основные гематологические показатели (количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита) и биохимические показатели обмена железа – концентрация сывороточного железа, трансферрина и ферритина. Также среди всех включенных в исследование пациентов проводилась оценка маркеров воспаления – скорости оседания эритроцитов (СОЭ), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), и показателей липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП-холестерин, ЛПНП-холестерин, ЛПОНП-холестерин, триглицериды).

Методы регистрации исходов

Материалом исследования являлись плазма и сыворотка венозной крови, взятые утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумные пробирки BD Vacutainer. Исследование гликированного гемоглобина проводилось с использованием анализатора D10 («BIO-RAD», США); исследование микроальбуминурии (мг/л) – с использованием анализатора Abbott Architect с4000. Для оценки основных гематологических показателей (количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита) использовался гематологический анализатор XN1000 («Sysmex», Япония). Для оценки уровня креатинина и биохимических показателей обмена железа, а именно – концентрации сывороточного железа (мкмоль/л), трансферрина (мг/дл) и ферритина (нг/мл) – использовался анализатор ARCHITECT i2000SR (Abbott, США). Показатели липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП-холестерин, ЛПНП-холестерин, ЛПОНП-холестерин, триглицериды) (ммоль/л) исследовались на анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbott, США). Оценка СОЭ проводилась гематологическим анализатором XN1000 (Sysmex, Япония), высокочувствительного СРБ (нг/мл) – методом ИФА («Вектор Бест», Россия), исследование ФНО- α (пг/мл) также проводилось методом ИФА («Вектор Бест», Россия). Диагноз анемии устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению железодефицитной анемии (Румянцев А.Г., Масчан А.А. и др., 2015 г.) [18] и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению анемии хронических болезней (Румянцев А.Г., Масчан А.А., 2014 г.) [19]. Тип дислипидемии определялся по классификации D. Fredrickson (1967) [20].

Исходы исследования

В рамках задач проведенной работы планировалось исследовать и сравнить основные гематологические и биохимические показатели обмена железа, а именно – количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита, концентрацию железа сыворотки, ферритина и трансферрина – у лиц в зависимости от наличия и типа сахарного диабета. Также планировалось в сравнительном аспекте изучить концентрации маркеров воспаления, таких как СОЭ, высокочувствительный СРБ и ФНО- α у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и лиц с ожирением. Одной из задач являлась оценка состояния липидного обмена и установление фенотипов дислипидемии в зависимости от типа сахарного диабета. В результате исследования планировалось установить направленность изменений воспалительного статуса и состояния феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов в зависимости от типа нарушений липидного обмена.

Анализ в подгруппах

Все включенные в исследование пациенты были разделены в четыре группы. Основная группа была разделена в зависимости от типа сахарного диабета на основную группу 1 (пациенты с сахарным диабетом 1 типа) и основную группу 2 (пациенты с сахарным диабетом 2 типа). Дополнительная группа была разделена на группу сравнения и контроля зависимости от индекса массы тела (ИМТ): в группу сравнения вошли пациенты с ожирением

без нарушений углеводного обмена, в группу контроля были включены здоровые добровольцы, не имевшие ожирения и нарушений углеводного обмена.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, номер протокола 5596 от 06.11.2017 г. Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: С целью установления объема выборки, использовалась последовательная стратегия расчёта объема выборки с учетом коэффициента вариации (=среднеквадратичное отклонение от среднеарифметического в %), по результатам которой необходимый объем выборки для каждой из основных групп составил от 61 человека.

Методы статистического анализа данных: Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ SPSS Statistics 23. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Колмагорова-Смирнова. Пороговый уровень значимости (p) был принят равным 0,05. Нормальному закону распределения подчинялись следующие параметры: гликированный гемоглобин, СКФ, трансферрин, гематокрит и количество эритроцитов. Остальные параметры, а именно: возраст, длительность заболевания диабетом, ИМТ, микроальбуминурия, креатинин крови, СРБ, ФНО- α , СОЭ, железо, ферритин, гемоглобин, ретикулоциты, лейкоциты, АСТ, АЛТ, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицериды не подчинялись нормальному закону распределения. С целью унификации представления данных, все результаты были представлены в виде ме-

дианы и интерквартильного размаха (Me, Q0,25–Q0,75). В целях установления значимости различий показателей между независимыми группами сравнения была проведена статистическая обработка с помощью критерия Манна–Уитни с использованием поправки Бонферрони для четырех групп, пороговый уровень значимости был принят равным $p < 0,013$. Для показателей, имевших нормальное распределение, проводилась статистическая обработка с помощью критерия Стьюдента. Статистическую значимость различий частоты встречаемости качественных признаков в анализируемых группах проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона с критическим уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование вошли 157 человек: 48 человек с сахарным диабетом 1, 81 пациент с сахарным диабетом 2 типа, 11 пациентов с ожирением, но без НУО и 17 здоровых добровольцев с нормальным ИМТ и без патологии углеводного обмена.

Среди лиц с сахарным диабетом было 43 мужчины (33,3%) и 86 (66,7%) женщин. Внутри основных групп соотношение мужчин и женщин было сопоставимым: в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа было 19 (39,6%) мужчин и 29 (60,4%) женщин, в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа – 24 (29,6%) мужчины и 57 (70,4%) женщин ($\chi^2 = 1,276$; $p = 0,259$). В группе сравнения количество мужчин и женщин было практически равным: 5 мужчин (45,5%) и 6 женщин (54,5%). В группе здорового контроля, как и в основных группах, мужчин было меньше, чем женщин: 4 (23,5%) и 13 (76,5%) соответственно.

В таблице 1 приведена клиническая характеристика групп исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп.

Показатель	Сахарный диабет 1 типа n=48	Сахарный диабет 2 типа n=81	Ожирение без НУО n=11	Группа контроля (здоровые) n=17
Возраст, лет	34,00 [26,00–52,00]	60,00 [56,00–65,00]*	37,00 [25,00–49,00]#	40,00 [32,00–58,00]#
Стаж заболевания, лет	9,00 [3,00–17,00]	11,00 [8,00–15,00]	–	–
ИМТ, кг/м кв.	23,67 [21,43–26,03]	33,80 [29,55–38,82]*	36,39 [30,80–38,35]*	25,10 [23,10–27,65]##
ОТ, см	86,34 [74,43–92,33]	106,64 [96,68–114,54]	108,72 [99,11–118,24]	79,34 [71,22–86,43]
HbA _{1c} , %	8,80 [6,95–10,30]	9,10 [7,97–11,03]	5,30 [4,93–5,80]*#	5,20 [4,90–5,85]*#
СКФ, мл/мин	95,00 [71,75–112,75]	80,50 [63,00–93,00]*	102,50 [97,50–115,25]#	96,50 [93,00–106,00]#
МАУ, мг/л	20,50 [9,25–39,25]	13,55 [8,53–30,00]	–	–
АСТ, ЕД/л	20,00 [16,60–27,00]	19,40 [15,00–28,00]	23,00 [14,00–29,00]	20,00 [16,50–22,50]
АЛТ, ЕД/л	16,00 [12,00–24,00]	20,00 [14,00–29,75]*	25,00 [16,00–42,00]*	18,00 [11,50–21,00]

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 1 ($p < 0,013$); # – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 2; " – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 3. Данные представлены в виде Me [Q0,25–Q0,75].

Таблица 2. Структура ожирения.

Наличие, степень ожирения	Общая выборка (n=157)	Сахарный диабет 1 типа (n=48)	Сахарный диабет 2 типа (n=81)	Ожирение без НУО (n=11)	Группа контроля (здоровые)
Нет ожирения, % (n)	27,6 (43)	62,7 (30)	3,6 (3)	0 (0)	58,8 (10)
Избыточная масса тела, % (n)	23,9 (38)	27,5 (13)	21,4 (17)	0 (0)	41,2 (7)
Ожирение 1 степени, % (n)	19,6 (31)	7,8 (4)	27,4 (22)	45,5 (5)	0 (0)
Ожирение 2 степени, % (n)	17,2 (27)	2,0 (1)	27,4 (22)	36,4 (4)	0 (0)
Ожирение 3 степени, % (n)	11,7 (18)	0 (0)	20,2 (17)	18,2 (2)	0 (0)

Как видно из представленных в таблице 1 данных, основные группы 1 и 2 были сопоставимы по стажу заболевания диабетом, уровню гликированного гемоглобина и микроальбуминурии. При этом, пациенты с сахарным диабетом 2 типа имели ИМТ значительно выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($p<0,0001$) и выше, чем у лиц группы контроля ($p<0,0001$). Характеристика структуры ожирения в исследуемых группах пациентов приведена в таблице 2. Как видно из представленных в таблице данных, ожирение у пациентов с сахарным диабетом 2 типа встречалось значительно чаще, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($\chi^2=71,257$; $p<0,0001$). При этом в структуре ожирения у лиц с сахарным диабетом 2 типа преобладало ожирение 1 и 2 степени, а у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ожирение встречалось только в 9,8% случаев. Уровень СКФ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа был ниже, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($p=0,006$), пациентов с ожирением ($p<0,0001$) и здоровых добровольцев ($p<0,0001$). Уровень гликированного гемоглобина как у лиц группы контроля, так и у пациентов с ожирением был значительно ниже, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа ($p<0,0001$ во всех случаях).

Среди всех пациентов с сахарным диабетом 94 человека (72,8%) на момент включения в исследование страдали гипертонической болезнью. Из них 13 человек (13,8%) не получали гипотензивную терапию, остальные 81 пациент (86,2%) получали от 1 до 4 антигипертензивных препаратов. В группе сравнения 4 пациента (36,4%) также страдали гипертонической болезнью, но ни один из них антигипертензивной терапии не получал. Пациенты группы контроля гипертонической болезнью не страдали.

Основные результаты исследования

В результате сравнительного анализа состояния воспалительного статуса в указанных группах было установлено, что содержание в крови ФНО- α было значительно выше у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в сравнении как с пациентами с сахарным диабетом 2 типа ($p<0,0001$), так и с лицами группы сравнения ($p=0,003$) и контроля ($p=0,004$). При этом в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа была значительно выше концентрация СРБ, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($p<0,0001$). У лиц

групп сравнения и контроля сывороточное содержание СРБ по техническим причинам определено не было. Стоит отметить, что при сахарном диабете 2 типа уровень СОЭ был также достоверно выше, чем при сахарном диабете 1 типа ($p<0,0001$), ожирении без НУО ($p=0,013$) и контрольной группе ($p<0,0001$). Параметры воспаления значительно не различались у пациентов с ожирением и у здоровых добровольцев.

Были выявлены значимые различия в содержании ферритина – данный параметр был достоверно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($p=0,013$), а также достоверно выше у лиц с ожирением, чем при 1 типе диабета ($p=0,013$). Между остальными параметрами обмена железа в указанных группах значимых различий выявлено не было. Результаты сравнительной оценки воспалительного статуса и феррокинетики приведены в таблице 3.

На основании результатов исследования параметров обмена железа (гемоглобин, железо сыворотки, ферритин) был установлен тип нарушения феррокинетики для всех включенных в исследование лиц (латентный дефицит железа, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний). Стоит отметить, что в 2 из 157 случаев имели место признаки дисметаболической перегрузки железом, а именно: повышение содержания ферритина выше 300 нг/мл и железа сыворотки выше референтных значений. Данные случаи имели место в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в группе пациентов с ожирением без НУО. Однако выделить данные случаи в отдельную группу перегрузки железом не представлялось возможным ввиду отсутствия достаточного количества критериев диагностики: насыщение трансферрина железом и общая железосвязывающая способность сыворотки не исследовались. Частота диагностики латентного дефицита железа и анемии приведена в таблице 4.

Среди всех включенных в исследование лиц ($n=157$) дислипидемия была выявлена в 79% случаев ($n=124$), при этом стоит отметить, что в группе здоровых добровольцев дислипидемии выявлено не было. Среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа частота дислипидемии составила 83,3%, а в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа – 95,1%. У пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена дислипидемия была выявлена

Таблица 3. Параметры воспалительного статуса и обмена железа.

Показатель	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа	Ожирение без НУО	Группа контроля (здоровые)
ФНО-α, пг/мл	15,28 [12,41–24,41]	8,54 [6,27–11,60]*	9,83 [5,89–14,58]*	9,68 [5,68–15,38]*
СРБ, нг/мл	2,00 [1,05–4,05]	7,00 [3,00–11,85]*	–	–
СОЭ, мм/ч	14,00 [5,00–21,25]	18,00 [9,00–27,00]*	10,00 [5,00–17,00]#	7,00 [5,00–9,00]#
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,55 [5,30–7,83]	7,38 [6,08–8,74]	7,59 [5,51–8,32]	6,08 [5,25–7,53]
Гемоглобин, г/л	138,50 [122,50–151,00]	141,00 [125,25–151,00]	150,00 [138,00–159,00]	146,00 [135,00–150,00]
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,69 [4,38–5,09]	4,79 [4,39–5,19]	5,24 [4,60–5,44]	4,80 [4,49–5,02]
Ретикулоциты, %	1,51 [1,12–1,75]	1,76 [1,54–1,91]	1,53 [1,20–2,27]	1,60 [1,40–1,66]
Гематокрит, %	40,95 [38,40–43,65]	42,05 [38,00–44,55]	43,95 [41,45–47,73]	42,70 [40,70–44,85]
Железо, мкмоль/л	12,00 [8,00–17,00]	13,00 [11,00–18,25]	19,00 [11,75–23,25]	16,00 [11,00–20,50]
Ферритин, нг/мл	44,48 [18,35–148,50]	96,52 [42,93–189,70]*	97,60 [21,70–445,60]*	72,05 [43,23–148,60]
Трансферрин, мг/дл	284,00 [250,00–334,00]	293,00 [267,00–321,50]	270,00 [207,00–346,00]	267,50 [208,75–306,50]
рТФР, нг/мл	136,72 [119,85–157,09]	121,01 [113,74–141,95]	117,52 [109,38–121,59]	116,36 [107,05–119,85]
Гепсидин, пг/мл	9798,00 [3737,00–12667,00]	7697,00 [3434,50–11454,50]	–	–

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 1 (p<0,013); # – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 2; – – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 3. Данные представлены в виде Me [Q0,25–Q0,75].

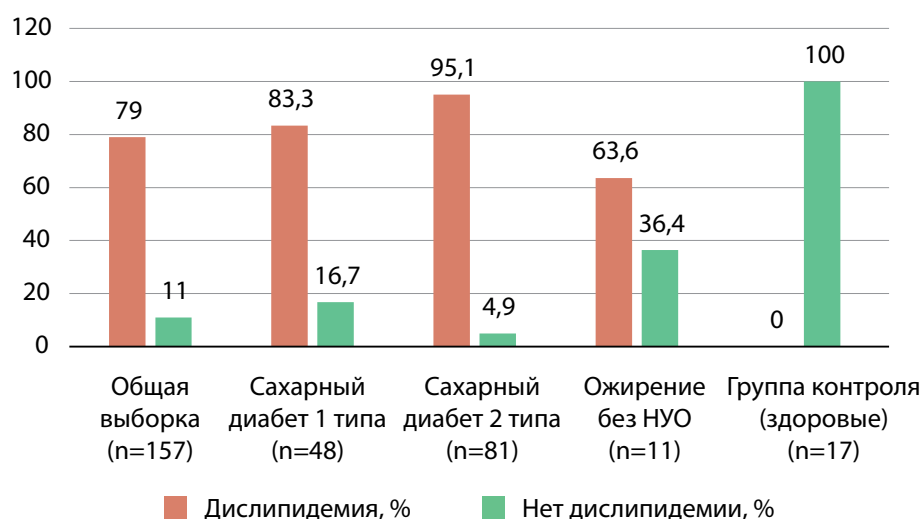
Таблица 4. Структура анемического синдрома.

	Общая выборка (n=157)	Сахарный диабет 1 типа (n=48)	Сахарный диабет 2 типа (n=81)	Ожирение без НУО (n=11)	Группа контроля (здоровые) (n=17)
Нет анемии, % (n)	51,0 (80)	43,8 (21)	50,6 (41)	54,5 (6)	70,6 (12)
Латентный дефицит железа, % (n)	28,7 (45)	27,1 (13)	30,9 (25)	18,2 (2)	29,4 (5)
Железодефицитная анемия, % (n)	9,6 (15)	16,7 (8)	7,4 (6)	9,1 (1)	0 (0)
Анемия хронических заболеваний, % (n)	9,6 (15)	12,5 (6)	9,9 (8)	9,1 (1)	0 (0)

Таблица 5. Частота встречаемости дислипидемии в общей выборке и в отдельных группах пациентов.

	Общая выборка (n=157)	Сахарный диабет 1 типа (n=48)	Сахарный диабет 2 типа (n=81)	Ожирение без НУО (n=11)	Группа контроля (здоровые) (n=17)
Дислипидемия, % (n)	79 (124)	83,3 (40)	95,1 (77)	63,6 (7)	0,0 (0)
Нет дислипидемии, % (n)	21 (33)	16,7 (8)	4,9 (4)	36,4 (4)	100,0 (17)

Рисунок 1. Частота встречаемости дислипидемии



в 63,6% случаев (табл. 5, рис. 1). Частота встречаемости дислипидемии в общей выборке и в отдельных группах пациентов представлена в таблице 5 и на рисунке 1.

Кроме того, было установлено, что в общей когорте пациентов с дислипидемией (n=124) преобладали пациенты с сахарным диабетом 2 типа (рис. 2),

Дислипидемия (n=124)

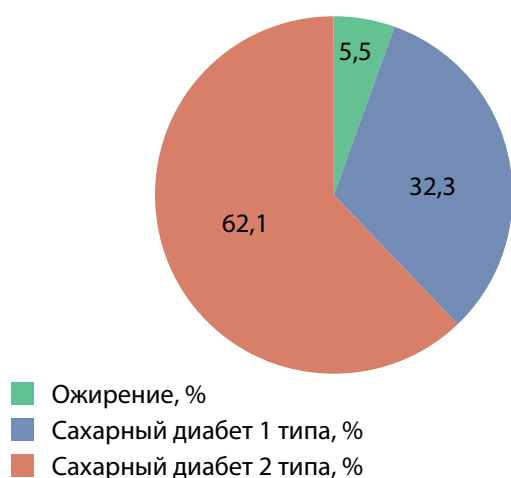


Рисунок 2. Структура дислипидемии в зависимости от типа метаболических нарушений.

что подтверждает вклад в развитие и прогрессирование нарушений липидного обмена как функциональной активности жировой ткани, так и дислипидемии.

Среди всех пациентов с дислипидемией (n=124) липид-корректирующую терапию на момент включения в исследование получали только 25,8% пациентов (n=32), тогда как остальные 74,2% человек (n=92) никаких препаратов, направленных на коррекцию липидного обмена, не принимали. Стоит отметить, что все принимавшие липид-корректирующие препараты получали препараты из группы статинов. В группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дислипидемией частота приема статинов составила 12,5% (n=5), в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа – 35,1% (n=27), среди пациентов с ожирением без патологии углеводного обмена ни один человек статины не принимал (табл. 6). Как видно из представленных данных, в целом приверженность пациентов к липид-корректирующей терапии была достаточно низкой.

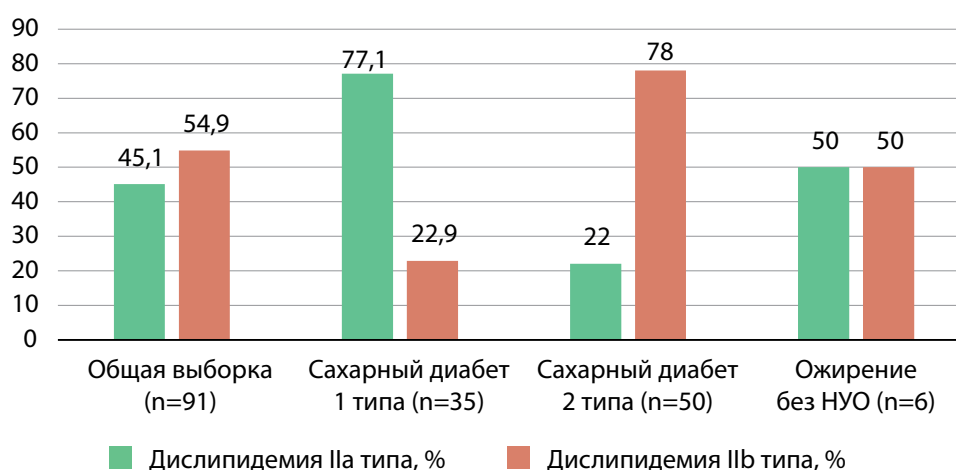
Среди пациентов с дислипидемией, не принимавших на момент включения в исследование препаратов, направленных на коррекцию нарушений липидного обмена (n=91), был проведен анализ типов дислипидемии по классификации D. Fredrickson [3],

Таблица 6. Частота приема статинов у лиц с дислипидемией в общей выборке и в отдельных группах пациентов.

	Общая выборка (n=124)	Сахарный диабет 1 типа (n=40)	Сахарный диабет 2 типа (n=77)	Ожирение без НУО (n=7)
Принимали статины, % (n)	25,8 (32)	12,5 (5)	35,1 (27)	0 (0)
Не принимали статины, % (n)	74,2 (92)	87,5 (35)	64,9 (50)	100,0 (7)

Таблица 7. Характеристика дислипидемии по классификации D. Fredrickson [20] в общей выборке лиц и в отдельных группах пациентов.

	Общая выборка (n=91)	Сахарный диабет 1 типа (n=35)	Сахарный диабет 2 типа (n=50)	Ожирение без НУО (n=6)
Дислипидемия IIa типа, % (n)	45,1 (41)	77,1 (27)	22,0 (11)	50,0 (3)
Дислипидемия IIb типа, % (n)	54,9 (50)	22,9 (8)	78,0 (39)	50,0 (3)

Рисунок 3. Характеристика дислипидемии по классификации D. Fredrickson [20] в общей выборке лиц и в отдельных группах пациентов

результат анализа представлен в таблице 7 и на рисунке 3.

Таким образом, в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа преобладал наиболее атерогенный тип дислипидемии, в то время как у пациентов с ожирением различий в частоте встречаемости дислипидемии типа IIa и типа IIb выявлено не было, а у пациентов с сахарным диабетом 1 типа чаще встречался менее атерогенный фенотип дислипидемии ($\chi^2=34,051$; $p<0,0001$).

Были выявлены значимые различия отдельных показателей липидного спектра в зависимости от наличия и вида сахарного диабета. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа были достоверно выше уровни ЛПОНП-холестерина ($p<0,0001$), триглицеридов ($p<0,0001$), и коэффициент

атерогенности ($p<0,0001$), а уровень ЛПВП-холестерина – значительно ниже ($p<0,0001$) в сравнении с аналогичными показателями в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа (табл. 7). Кроме того, показатели ЛПОНП-холестерина и триглицеридов при сахарном диабете 2 типа были выше в сравнении с таковыми у пациентов с ожирением, но без нарушений углеводного обмена ($p=0,040$ и $p=0,019$ соответственно) (табл. 8). При этом не наблюдалось значимых различий между содержанием компонентов холестерина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и пациентов с ожирением без диабета, а также пациентов группы здорового контроля (табл. 8). Сравнительная характеристика параметров липидного спектра в указанных группах представлена в таблице 8.

Таблица 8. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра.

	Сахарный диабет 1 типа (n=48)	Сахарный диабет 2 типа (n=81)	Ожирение без НУО (n=11)	Группа контроля (здоровые) (n=17)
Общий холестерин, ммоль/л	4,98 [4,33–5,68]	5,41 [4,58–6,40]	5,00 [4,60–6,00]	4,90 [4,50–5,35]
ЛПВП-холестерин, ммоль/л	1,50 [1,23–1,84]	1,04 [0,90–1,30]*	1,25 [1,03–1,50]	1,60 [1,33–1,90]**
ЛПНП-холестерин, ммоль/л	2,95 [2,55–3,28]	3,25 [2,28–4,00]	2,95 [2,63–3,61]	3,00 [2,25–3,24]**
ЛПОНП-холестерин, ммоль/л	0,50 [0,36–0,68]	1,00 [0,73–1,31]*	0,68 [0,55–0,98]**	0,41 [0,29–0,70]**
Триглицериды, ммоль/л	1,05 [0,73–1,58]	2,20 [1,60–2,70]*	1,45 [1,25–2,13]**	0,90 [0,65–1,45]**
Коэффициент атерогенности	2,38 [1,80–3,83]	4,00 [2,95–5,11]*	3,20 [2,15–4,50]	2,30 [1,88–2,85]**

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($p<0,013$);

** – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Данные представлены в виде Me [Q0,25–Q0,75].

Среди пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией (n=117) был проведен сравнительный анализ между маркерами неспецифического воспаления и параметрами феррокинетики в зависимости от типа дислипидемии и независимо от факта приема статинов. Результаты анализа представлены в таблице 9.

Как видно из представленной таблицы, у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией IIb уровень таких воспалительных маркеров, как СРБ, СОЭ и ферритин был значимо выше, чем у пациентов с сахарным диабетом и менее атерогенной дислипидемией IIa типа. При этом содержание в крови ФНО-α и концентрация гепсидина, обычно повышенные в условиях воспаления, было выше у пациентов с дислипидемией IIa типа.

Поскольку в структуре дислипидемии при сахарном диабете 1 типа преобладала дислипидемия IIa, а при сахарном диабете 2 типа – дислипидемия IIb, с целью уточнения степени влияния типа дислипидемии и типа сахарного диабета на состояние воспалительного статуса, был проведен анализ параметров воспалительного ответа во вновь сформированных подгруппах, где выбраны пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типа и минорным для данного типа диабета вариантом дислипидемии. Таким образом сформированы следующие подгруппы: 1) сахарный диабет 1 типа в сочетании с IIb дислипидемией 2) сахарный диабет 2 типа в сочетании с IIa дислипидемией. Результаты данного субанализа приведены в таблице 10.

Таблица 9. Характеристика воспалительного статуса и состояния обмена железом у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от типа дислипидемии.

Показатель	Дислипидемия IIa типа	Дислипидемия IIb типа
ФНО-α, пг/мл	13,21 [9,15–24,02]	9,78 [7,15–13,92]*
СРБ, нг/мл	3,00 [1,80–8,70]	6,9 [3,00–12,35]*
СОЭ, мм/час	15,00 [5,00–24,50]	20,00 [10,00–30,00]*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,96 [5,95–7,93]	7,51 [6,12–8,98]
Гепсидин, пг/мл	11414,00 [5040,25–13404,00]	7414,00 [2929,50–10282,75]*
Ферритин, нг/мл	50,90 [19,58–114,10]	114,80 [48,90–196,45]*
Железо, мкмоль/л	12,00 [8,00–18,00]	12,00 [10,25–18,75]
Трансферрин, мг/дл	300,00 [245,00–320,00]	286,00 [263,50–320,00]
рТФР, нг/мл	139,05 [120,43–161,16]	126,54 [115,05–141,38]
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,70 [4,40–5,08]	4,77 [4,39–5,16]
Гемоглобин, г/л	139,00 [123,50–151,00]	141,00 [126,50–151,00]
Гематокрит, %	41,20 [37,65–43,50]	41,90 [38,08–44,53]
Ретикулоциты, %	1,53 [1,25–1,78]	1,76 [1,46–1,95]

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с дислипидемией IIa типа (p<0,05). Данные представлены в виде Me [Q0,25–Q0,75].

Таблица 10. Состояние параметров воспаления в зависимости от типа диабета и дислипидемии.

Показатель	Сахарный диабет 1 типа и Дислипидемия IIb типа	Сахарный диабет 2 типа и Дислипидемия IIa типа
ФНО-α, пг/мл	14,60 [9,78–24,02]	8,61 [6,93–13,14]*
СРБ, нг/мл	4,00 [1,65–19,48]	7,00 [5,00–12,00]
СОЭ, мм/час	43,00 [14,00–56,50]	22,00 [5,00–27,25]
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,02 [6,37–10,47]	7,37 [6,44–9,60]
Гепсидин, пг/мл	9838,00 [4216,90–12828,50]	11717,00 [8161,75–13404,00]
Ферритин, нг/мл	151,20 [38,95–270,95]	61,57 [31,46–138,85]

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дислипидемией IIb типа (p<0,05). Данные представлены в виде Me [Q0,25–Q0,75].

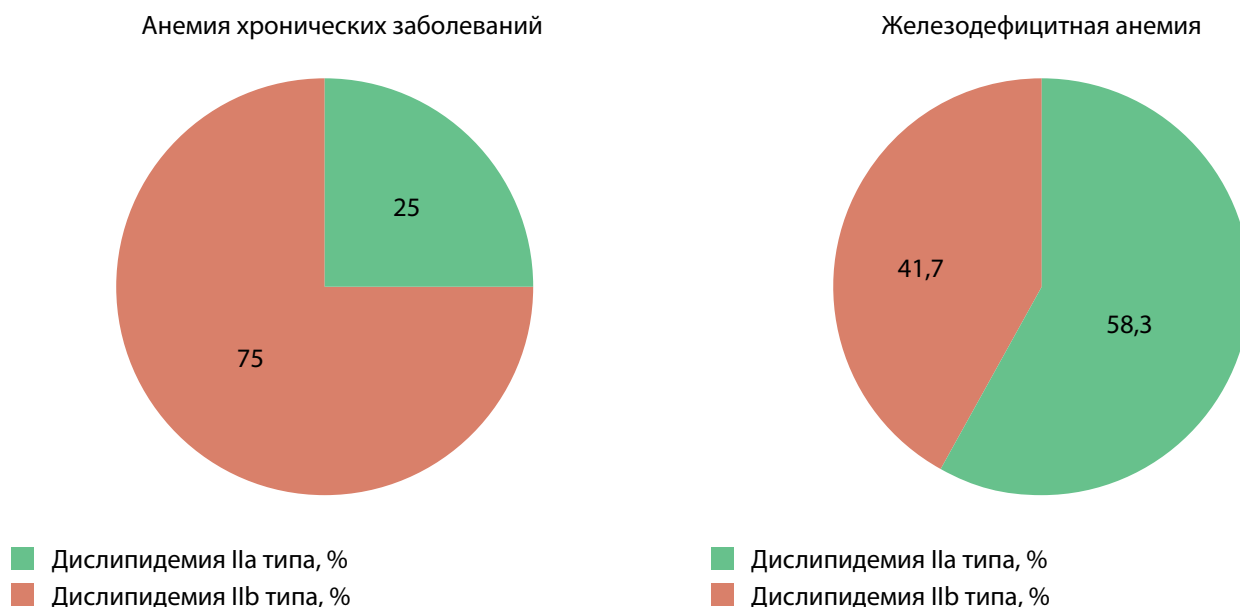


Рисунок 4. Структура дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом и анемическим синдромом.

Стоит отметить, что достоверные различия в указанных группах были получены только для концентрации ФНО- α – данный параметр был значимо выше у лиц с сочетанием сахарного диабета 1 типа и дислипидемии IIb ($p=0,05$). Данный результат указывает на более значимый вклад типа сахарного диабета (СД1), нежели типа дислипидемии в повышение уровня ФНО- α . Для остальных параметров воспаления уровень статистической значимости различий достигнут не был. Однако обращает внимание явная тенденция к повышению СОЭ и ферритина в подгруппе пациентов с сочетанием сахарного диабета 1 типа и дислипидемии IIb типа, несмотря на то, что данные маркеры были значимо выше у лиц с сахарным диабетом 2 типа вне зависимости от типа дислипидемии.

В общей выборке пациентов с сахарным диабетом и 1, и 2 типа был проведен частотный анализ, который показал, что у пациентов с сахарным диабетом и АХЗ преобладал наиболее атерогенный тип дислипидемии (IIb по D. Fredrickson), тогда как у пациентов с диабетом

и ЖДА чаще встречался IIa фенотип ($\chi^2=2,743$; $p=0,098$) (рис. 4).

Также была проведена оценка параметров липидного спектра у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в зависимости от наличия и вида анемического синдрома. Результаты представлены в таблице 11.

Как видно из приведенной таблицы, были получены значимые различия содержания общего холестерина, ЛПНП-холестерина и триглицеридов крови в зависимости от вида анемии – у лиц с сахарным диабетом и анемией хронических заболеваний данные показатели были значимо выше, чем у пациентов с сахарным диабетом и сидеропенической анемией. Можно предположить, что данные отличия обусловлены как влиянием субклинического воспаления на развитие АХЗ, так и его ролью в формировании и прогрессировании дислипидемии, а также потенциальным взаимоотягивающим эффектом нарушений феррокинетики, обмена липидов и воспаления.

Таблица 11. Состояние липидного спектра у пациентов в зависимости от наличия и вида анемии

	ЖДА	АХЗ	Латентный дефицит железа	Нет анемии
Общий холестерин, ммоль/л	4,75 [4,41–5,28]	5,60 [5,10–7,05]*	5,48 [4,70–6,48]	5,20 [4,33–6,35]
ЛПВП-холестерин, ммоль/л	1,32 [0,99–1,79]	1,11 [0,85–1,55]	1,25 [1,00–1,70]	1,20 [1,00–1,50]
ЛПНП-холестерин, ммоль/л	2,60 [2,25–3,26]	3,46 [3,09–4,42]*	2,95 [2,52–3,91]	3,10 [2,35–3,94]
ЛПОНП-холестерин, ммоль/л	0,68 [0,52–1,05]	0,95 [0,53–1,75]	0,59 [0,41–1,26]	0,82 [0,60–1,18]
Триглицериды, ммоль/л	1,39 [0,96–2,28]	2,50 [1,45–3,10]*	1,80 [0,98–2,55]	1,80 [1,14–2,50]
Коэффициент атерогенности	2,92 [1,95–4,95]	4,05 [2,47–5,23]	3,00 [2,36–4,00]	3,40 [2,28–4,99]

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ЖДА ($p<0,013$). Данные представлены в виде Me [Q0,25–Q0,75].

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе исследования отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, в результате проведенного нами исследования было установлено, что у пациентов с сахарным диабетом как 1, так и 2 типа, имеет место повышение содержания в крови воспалительных маркеров, таких как ФНО- α , СОЭ и СРБ, относительно пациентов с ожирением без НУО и лиц группы здорового контроля. При этом наибольшая концентрация ФНО- α отмечалась у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, а повышение концентрации СРБ и СОЭ – у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Также было установлено, что в группе обследованных сахарный диабет 2 типа характеризуется более частым развитием дислипидемии, в структуре которой преобладает более атерогенный тип согласно классификации D. Fredrickson – дислипидемия IIb, тогда как у пациентов с сахарным диабетом 1 типа чаще встречается IIa дислипидемия. В структуре обследованных нами лиц с сахарным диабетом (вне зависимости от его типа) дислипидемия IIb в сравнении с менее атерогенной IIa дислипидемией характеризовалась более высокими значениями маркеров воспаления – СРБ, СОЭ и ферритина. Анемия хронических заболеваний при сахарном диабете в сравнении с сидеропенической анемией чаще сопровождается дислипидемией IIb и характеризуется более высоким содержанием атерогенных фракций холестерина.

Обсуждение основного результата исследования

ФНО- α является одним из основных провоспалительных цитокинов и представляет собой пептид с низкой молекулярной массой, который в естественных условиях синтезируется многими типами клеток: мононуклеарными фагоцитами, лимфоцитами, базофилами, эозинофилами, моноцитами, тканевыми макрофагами, нейтрофилами, а также фибробластами и клетками эндотелия сосудов [21]. Известно, что ФНО- α взаимодействует с двумя различными рецепторами – рецептором ФНО 1 (TNFR1) и рецептором ФНО 2 (TNFR2), и реализует провоспалительные эффекты за счёт NF- κ B регулируемых белков, таких как IL-6, IL-8, IL-18 и хемокины. Кроме того, через активацию NF- κ B ФНО- α способен индуцировать экспрессию самого себя [22]. Еще одним известным источником продукции ФНО- α являются адипоциты, при этом имеются данные о том, что при наличии ожирения способность адипоцитов к синтезу данного цитокина значительно возрастает [23]. Это обуславливает повышение уровня ФНО- α у пациентов с ожирением и синдромом инсулинорезистентности, а также снижение его экспрессии и концентрации в крови при уменьшении массы тела [24]. ФНО- α нарушает чувствительность к инсулину и стимулирует липолиз [25], участвуя в патогенезе сахарного диабета 2 типа.

Имеются данные, подтверждающие важную роль ФНО- α в развитии атеросклероза: как за счет повышения свободных жирных кислот с формированием атерогенного липидного профиля, так и за счет влияния данного

цитокина на эндотелий. ФНО- α повышает синтез адгезивных молекул эндотелиальными и гладкомышечными клетками, способствуя проникновению воспалительных клеток в сосудистую стенку, а также – уменьшает образование оксида азота, что угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия [26].

С учетом представленных данных литературы, в нашем исследовании максимальное повышение ФНО- α , как маркера воспаления, ожидалось в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа – данная когорта пациентов характеризовалась достоверно более высоким ИМТ, а также более атерогенным липидным профилем в сравнении с пациентами с сахарным диабетом 1 типа. Однако, согласно результатам исследования, наибольшее повышение сывороточной концентрации ФНО- α имело место именно у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Более того, уровень данного цитокина был значимо выше у лиц с сочетанием сахарного диабета (независимо от типа) и менее атерогенной дислипидемией IIa, чем у пациентов с сахарным диабетом и более атерогенным липидным профилем (IIb дислипидемия). С учетом проведенного нами субанализа, это связано с тем, что дислипидемия IIa типа значимо чаще встречалась у лиц с сахарным диабетом 1 типа.

В то же время полученные нами результаты в отношении содержания в крови ФНО- α согласуются с некоторыми данными литературы. Так, имеются работы, в которых отмечается повышение концентрации ФНО- α в сыворотке крови больных сахарным диабетом 1 типа, особенно – на начальных стадиях заболевания, а также при развитии микроангиопатий [27, 28, 29]. Роль ФНО- α в патогенезе сахарного диабета 1 типа обусловлена способностью данного цитокина стимулировать пролиферацию аутореактивных лимфоцитов, а также вызывать aberrантную экспрессию молекул адгезии и антигенов гистосовместимости II класса на поверхности панкреатических клеток, что приводит к нарушению процессов распознавания антигенов и способствует развитию аутоиммунного инсулита. Кроме того, одним из основных биологических свойств ФНО- α является его участие в рецепторном пути апоптоза иммунокомпетентных клеток [30].

Таким образом, повышение продукции ФНО- α при сахарном диабете, с одной стороны, может быть следствием ожирения, дисгликемии и отражать развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений на фоне эндотелиальной дисфункции. С другой стороны – нарушения в системе ФНО- α могут являться первичными, генетически детерминированными и обуславливать, наряду с другими механизмами, иммунопатогенез аутоиммунного сахарного диабета [29].

Стоит отметить и обсудить тот факт, что более низкие значения ФНО- α в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа, согласно результатам нашего исследования, могут быть обусловлены приемом метформина большинством пациентов данной группы. Имеются данные о противовоспалительной активности метформина как *in vivo*, так и *in vitro*. Так, в опыте с гепатоцитами животных метформин подавлял ФНО- α индуцированную деградацию негативного регулятора NF- κ B I κ B, в результате чего имело место ингибирование экспрессии IL-1 β и IL-6 [31]. Кроме того, терапия метформином в сочетании с пиоглитазоном в течение 6 месяцев у пациентов с сахарным

диабетом и ишемической болезнью сердца приводила к статистически значимому снижению уровней ФНО- α и IL-6 [32].

C-реактивный белок является неспецифическим биологическим маркером воспаления, синтезируемым преимущественно печенью и в меньшей степени эндотелиальными клетками [33]. Повышение СРБ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в нашем исследовании, а также максимальная его продукция у лиц с сочетанием сахарного диабета и дислипидемии IIb типа соотносится с результатами литературы [5, 6, 8, 33]. Известно, что СРБ является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов [34] – повышенный уровень данного цитокина ассоциирован не только с риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии и наличием атеросклероза, но и позволяет предсказать развитие основных сердечно-сосудистых событий и смерти, тогда как снижение концентрации СРБ сопровождается уменьшением риска по шкале Framingham. Механизм атерогенного влияния СРБ заключается в подавлении эндотелиального синтеза оксида азота, стимуляции образования сосудосуживающего эндотелина-1 и IL-6, а также повышении экспрессии молекул адгезии и фактора хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1) [35].

Ферритин сыворотки является одним из основных белков, отражающих запас железа в организме. Как правило, гиперферритинемия является отражением нарушений обмена железа, а именно – признаком формирующегося или уже сформированного синдрома перегрузки железом. Однако помимо основной функции регуляции феррокинетики, ферритин играет важную роль в других процессах. Так, концентрация сывороточного ферритина повышается при наличии активного воспалительного процесса в организме, причем здесь его роль изучена недостаточно [36]. Кроме того, было установлено, что сывороточный ферритин имеет довольно высокую чувствительность и специфичность в качестве предиктора сахарного диабета 2 типа у пациентов с хроническим гепатитом (как вирусной, так и неуточненной этиологии), что позволяет использовать его как дополнительный критерий для выявления нарушений углеводного обмена при наличии хронической патологии печени [36]. В нашем исследовании повышение продукции ферритина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа относительно лиц группы здорового контроля и пациентов с сахарным диабетом 1 типа наиболее вероятно было обусловлено мезенхимальной реакцией печени воспалительного характера и формированием неалкогольного стеатогепатоза. Об этом же свидетельствует более высокая концентрация ферритина у пациентов с наиболее атерогенной дислипидемией IIb независимо от типа сахарного диабета.

Стоит отметить, что ни в российской, ни в зарубежной литературе не представлено результатов исследования параметров феррокинетики в зависимости от состояния обмена липидов, в том числе у лиц с патологией углеводного обмена. Полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о более атерогенном липидном профиле у лиц с анемией хронических заболеваний в сравнении с железодефицитной анемией и могут отражать влияние хронического низкоинтенсивного воспаления при сахарном диабете как на состояние обмена железа, так и на липидный профиль.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования можно считать относительно небольшой объем групп контроля и сравнения, а также недостаточный объем выборок, сформированных для дополнительного субанализа у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и минорным для данного типа диабета вариантом дислипидемии, в связи с чем достоверные отличия внутри данных выборок были получены только для уровня ФНО- α . Увеличение объема данных выборок может способствовать уточнению влияния характера дислипидемии и типа сахарного диабета на состояние воспалительного статуса пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате данного исследования впервые проведен сравнительный анализ фенотипов воспалительного статуса в зависимости от типа сахарного диабета и дислипидемии (согласно классификации D. Fredrickson). Установлено, что сахарный диабет 1 типа ассоциирован с увеличением содержания ФНО- α в крови, а сахарный диабет 2 типа – с повышением концентраций СРБ, ферритина и СОЭ. Дислипидемия IIb типа у пациентов с сахарным диабетом (независимо от его типа) сопровождается повышением значений таких провоспалительных маркеров, как СРБ, ферритин и СОЭ, тогда как дислипидемия IIa характеризуется более высокими значениями ФНО- α и гепсидина.

Иными словами, для лиц с сахарным диабетом 2 типа и более атерогенным профилем дислипидемии (IIb тип) характерен фенотип локальной воспалительной мезенхимальной реакции печени с повышением острофазных белков, имеющих преимущественно печеночное происхождение (СРБ, ферритин), а для лиц, страдающих сахарным диабетом 1 типа и имеющих менее атерогенный липидный профиль (IIa тип) – фенотип аутоиммунного, генетически детерминированного воспалительного ответа.

Установлено, что развивающаяся на фоне сахарного диабета анемия хронических заболеваний ассоциирована с более атерогенным липидным профилем, в сравнении с сидеропенической анемией. Оценка состояния обмена железа в зависимости от характера нарушений липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом, согласно данным литературы, проведена впервые, и требует дальнейшего изучения на расширенных выборках пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении грантом РФФИ Аспиранты №19-315-90061 «Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете».

The reported study was funded by RFBR according to the research project №19-315-90061 «Research of carbohydrate metabolism compensation parameters and glycaemia lability in ferrokinetics disorder among patients with diabetes mellitus».

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

Участие авторов. Мусина Надежда Нурлановна – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи, внесение правок согласно требованиям рецензентов; Саприна Татьяна Владимировна – разработка концепции и дизайна, написание обоснования рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок согласно требованиям рецензентов, окончательное утверждение рукописи для публикации; Прохоренко Татьяна Сергеевна – сбор материала,

анализ и интерпретация данных, написание обоснования рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Зима Анастасия Павловна – анализ и интерпретация данных, написание обоснования рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. 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

- Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Roles of cytokines in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2007;48(2-3):159-163. doi: <https://doi.org/10.1007/s12013-007-0029-2>
- Schneider-Brachert W, Tchikov V, Neumeyer J, et al. Compartmentalization of TNF Receptor 1 Signaling. *Immunity*. 2004;21(3):415-428. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.017>
- Uno S, Imagawa A, Okita K, et al. Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor- α in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(3):596-601. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0569-9>
- Климонтов В.В., Тян Н.В., Фазуллина О.Н., и др. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 295-302. [Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, et al. Clinical and metabolic factors associated with chronic low-grade inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):295-302. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7928>
- Wang Z, Shen X-H, Feng W-M, Ye G, Qiu W, Li B. Analysis of Inflammatory Mediators in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016(4):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7965317>
- Yamamoto Y, Yamamoto H. RAGE-Mediated Inflammation, Type 2 Diabetes, and Diabetic Vascular Complication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(4):1-10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00105>
- 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;105(2):141-150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The Potential Influence of Inflammation and Insulin Resistance on the Pathogenesis and Treatment of Atherosclerosis-Related Complications in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2422-2429. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030178>
- Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes. *Diabetes*. 1999;48(4):738-744. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.4.738>
- Kluppelholz B, Thorand B, Koenig W, et al. Association of subclinical inflammation with deterioration of glycaemia before the diagnosis of type 2 diabetes: the KORA S4/F4 study. *Diabetologia*. 2015;58(10):2269-2277. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3679-4>
- Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015(10):1-15. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/718329>
- Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J*. 2016;57(2):134-139. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.15-346>
- Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, et al. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015;6(4):598. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.598>
- Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1148-1157. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1804281>
- Куфелкина Т.Ю., Валева Ф.В. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2010. – №4 – С.49-53. [Kufelkina TY, Valeeva FV. Anemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):49-53. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0061-6057>
- Семакова А.Д., Брыкова Я.И., Силина М.Н., Волынкина А.П. Оценка распространенности анемии у больных с сахарным диабетом // Центральный научный вестник. – 2019. – Т. 7. – №72 – С. 7-8. [Semakova AD, Brykova YI, Silina MN, Volynkina AP. Estimation of the anemia prevalence in patients with diabetes mellitus. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2019;7(72):7-8. (In Russ.)]
- Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.М., Шамхалова М.Ш., и др. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек. // Сахарный диабет. – 2017. – Т.20. – №5 – С.318-328. [Martynov SA, Shestakova MV, Shilov EM, et al. Prevalence of anemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus with chronic renal disease. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):318-328. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9369>
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. – 2015. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Chernov VM, Tarasova IS; FGBU «FNKC DGOI imeni Dmitriya Rogacheva» Minzdrava Rossii; Obschestvennaia organizatsia Natsional'noe obschestvo detskikh gematologov, onkologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zhelezodeficitnoi anemii. – 2015. (In Russ.)]
- Румянцев А.Г., Масчан А.А.; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических болезней. – 2014. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Chernov VM, Tarasova IS; FGBU «FNKC DGOI imeni Dmitriya Rogacheva» Minzdrava Rossii; Obschestvennaia organizatsia Natsional'noe obschestvo detskikh gematologov, onkologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zhelezodeficitnoi anemii. – 2014. (In Russ.)]
- Fredrickson DS, Lees RS. Editorial. *Circulation*. 1965;31(3):321-327. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.31.3.321>
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):49-62. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169>
- Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):745-756. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1184>
- Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes*. 2000. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801497>
- Hauner H, Petruschke T, Russ M, Röhrig K, Eckel J. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF α) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia*. 1995;38(7):764-771. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050350>
- Zhang HH, Halbleib M, Ahmad F, et al. Tumor Necrosis Factor-Stimulates Lipolysis in Differentiated Human Adipocytes Through Activation of Extracellular Signal-Related Kinase and Elevation of Intracellular cAMP. *Diabetes*. 2002;51(10):2929-2935. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.2929>
- Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):494-498.
- Ben-Mahmud BM, Chan WH, Abdulhad RM, et al. Clinical validation of a link between TNF- α and the glycosylation enzyme core 2 GlcNAc-T and the relationship of this link to diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2006;49(9):2185-2191. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0332-2>

28. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H., et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia*. 1996;39(1):60-69.
29. Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., и др. Система фактора некроза опухолей α в патогенезе аутоиммунного сахарного диабета // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10. – №1. – С. 64-69. [Prokhorenko TS, Saprina TV, Lazarenko FE, et al. The system of tumor necrosis factor α in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(1):64-69. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2011-1-64-69>
30. Schütze S, Tchikov V, Schneider-Brachert W. Regulation of TNFR1 and CD95 signalling by receptor compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(8):655-662. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm2430>
31. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets*. 2015;15(3):196-205. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530315666150316124019>
32. Шаенко З.А., Расин М.С. Эффективность и безопасность метформина и пиоглитазона у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – №2. – С. 66-70. [Shaenko ZA, Rasin MS. Efficiency and Safety of Metformine and Pioglitazone in Patients with Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus Type 2. *International Journal of Endocrinology*. 2015;(2):66-70. (In Russ.)]
33. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза // Медицинский алфавит. 2019. – Т.4. – №35. – С.:28-33. [Pizov AV, Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis. *Med Alph*. 2020;4(35):28-33. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35\(410\)-28-33](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-28-33)
34. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-Reactive Protein Modulates Risk Prediction Based on the Framingham Score. *Circulation*. 2004;109(11):1349-1353. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000120707.98922.E3>
35. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д. Перспективы противовоспалительной терапии атеросклероза // Клиническая фармакология и терапия. 2014. – Т.23. – №3. – С.:28-38. [Solovyeva AE, Kobalava ZhD. Perspective of antiinflammatory treatment for atherosclerosis. *Kliničeskāā farmakologiā i terapiā*. 2014;23(3):28-38. (In Russ.)].
36. Пальцев И.В., Калинин А.Л., Сницаренко Е.Н. Сывороточный ферритин-предиктор сахарного диабета 2 типа у пациентов с хроническими гепатитами // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – Т. 2. – №48. – С. 65-68. [Paltsev IV, Kalinin AL, Snitsarenko EN. Serum ferritin as a predictor of diabetes mellitus type 2 in patients with chronic hepatitis. *Problemy zdorov'ā i èkologii*. 2016;2(48):65-68. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мусина Надежда Нурлановна**, аспирант [Nadezhda N. Musina, MD, postgraduate student]; адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050 Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: nadiezhda-musina@mail.ru

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н., профессор [Anastasia P. Zima, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

Прохоренко Татьяна Сергеевна, к.м.н. [Tatiana S. Prokhorenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8016-4755>; eLibrary SPIN: 1495-4127; e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мусина Н.Н., Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Зима А.П. Особенности параметров обмена железа и воспалительного статуса у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 269–282. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12497>

TO CITE THIS ARTICLE:

Musina NN, Saprina TV, Prokhorenko TS, Zima AP. Iron metabolism parameters and inflammatory status in patients with diabetes mellitus and dyslipidemia. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):269–282. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12497>

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА/НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D НА ЦИРКАДИАНЫЙ РИТМ КАЛЬЦИЯ КРОВИ

© Е.В. Ковалева*, А.Р. Айнетдинова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Мягкая гипокальциемия является довольно частой лабораторной находкой, которая не сопровождается развитием яркой клинической симптоматики. К наиболее распространенным причинам гипокальциемии относятся недостаточное потребление кальцийсодержащих продуктов и дефицит витамина D. Учитывая широкую распространенность недостаточного уровня витамина D в общей популяции, актуальным представляется определение суточной вариабельности кальциемии до и после компенсации этого состояния.

Цель. Оценить суточный профиль кальциемии и кальциурии в зависимости от уровня 25(OH) витамина D сыворотки крови.

Методы. Проведено интервенционное, проспективное, сравнительное исследование с участием 10 здоровых добровольцев. Продолжительность исследования составила 8 месяцев и включала в себя 2 последовательные госпитализации для проведения суточного профиля кальциемии и кальциурии. Анализ данных выполнен в августе 2020 г. Количественные признаки представлены медианой (Me) и квартилями (Q1; Q3), а также средними и минимальными, максимальными значениями M (min; max); описательная статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами.

Результаты. При проведении сравнительного анализа $Ca_{\text{общ}}$ и $Ca_{\text{скорр}}$ сыворотки крови и суточной кальциурии различий до и после достижения целевых уровней 25(OH)D выявлено не было. Тем не менее, было отмечено увеличение количества референсных показателей кальциемии по мере достижения оптимальных уровней 25(OH)D (>30 нг/мл) – от 90,8% до 100% для $Ca_{\text{общ}}$ и от 94,2% до 97,5% для $Ca_{\text{скорр}}$. Для пациентов с низкими уровнями витамина D отмечены эпизоды гипокальциемии: в 3,33% случаев по $Ca_{\text{общ}}$ и в 5,8% по $Ca_{\text{скорр}}$. По мере достижения компенсации частота выявляемых отклонений от нормальных значений нивелируется для $Ca_{\text{общ}}$ (0) и уменьшается для $Ca_{\text{скорр}}$ (2,5% гипокальциемий). Анализ разброса показателей по $Ca_{\text{общ}}$ и $Ca_{\text{скорр}}$ выявил снижение вариабельности профиля кальциемии в течение суток на фоне компенсации дефицита/недостаточности витамина D. В настоящем исследовании отмечена циркадианность суточного профиля кальциемии с наличием максимальных (09:40–17:40) и минимальных (23:40–07:40) значений в течение суток.

Заключение. Установлено улучшение суточного профиля кальциемии на фоне компенсации имеющихся дефицита/недостаточности витамина D с увеличением числа референсных показателей кальция, снижением вариабельности показателей в течение суток и уменьшением частоты гипокальциемий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипокальциемия; витамин D; циркадианный ритм; суточный профиль кальция.

INFLUENCE OF DEFICIENCY OR INSUFFICIENCY OF VITAMIN D ON THE CIRCADIAN RHYTHM OF SERUM CALCIUM LEVEL

© Elena V. Kovaleva*, Alina R. Ajnetdinova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: mild hypocalcemia is a common laboratory finding that is not accompanied by the clinical symptoms. The most common causes of hypocalcemia are inadequate calcium intake and vitamin D deficiency. Given the high prevalence of vitamin D deficiency (insufficiency), it seems relevant to determine the daily variability of serum calcium levels before and after its supplementation.

AIMS: to assess the effect of 25(OH) vitamin D level on the daily profile of serum calcium and 24-hour urinary calcium levels.

MATERIALS AND METHODS: the interventional, prospective, comparative study of 10 healthy volunteers (women/men - 9/1) was performed. We have analyzed the daily profiles of serum calcium and 24-hour urinary calcium levels. Summary duration of this study was 8 months and consisted two hospitalizations. Statistical analysis was done on August 2020. The descriptive statistics are represented by medians and the first and third quartiles in Me (Q1; Q3), average, maximum, and minimum values M (min; max) and by absolute and relative frequencies.

RESULTS: Me serum calcium levels (Ca_{total} and Ca_{corr}) and 24-hour urinary calcium levels did not differ before and after vitamin D supplementation. However, the number of reference calcium values increased as 25 (OH) vitamin D level was reached more than 30 ng/ml from 90.8% to 100% for Ca_{total} and from 94.2% to 97.5% for Ca_{corr} . Episodes of hypocalcemia were registered in patients with low vitamin D levels: in 3.33% of cases according to Ca_{total} and 5.8% for Ca_{corr} . The frequency of hypocalcemia decreased for Ca_{total} (to 0%) and for Ca_{corr} (to 2.5%) after treatment with cholecalciferol. Analysis of Ca_{total} and Ca_{corr} deviations during the day showed a less variability of the calcium profile after treatment, This study also revealed circadian character of daily serum calcium profile with the presence of maximum (09:40–17:40) and minimum (23:40–07:40) values during the day.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSIONS: Our study demonstrated the improvement of daily serum calcium profile after vitamin D supplementation. We confirmed the increased number of reference calcium values, decreased variability of serum calcium levels during the day and decreased frequency of hypocalcemia.

KEYWORDS: hypocalcemia; vitamin D; circadian rhythm; daily serum calcium profile.

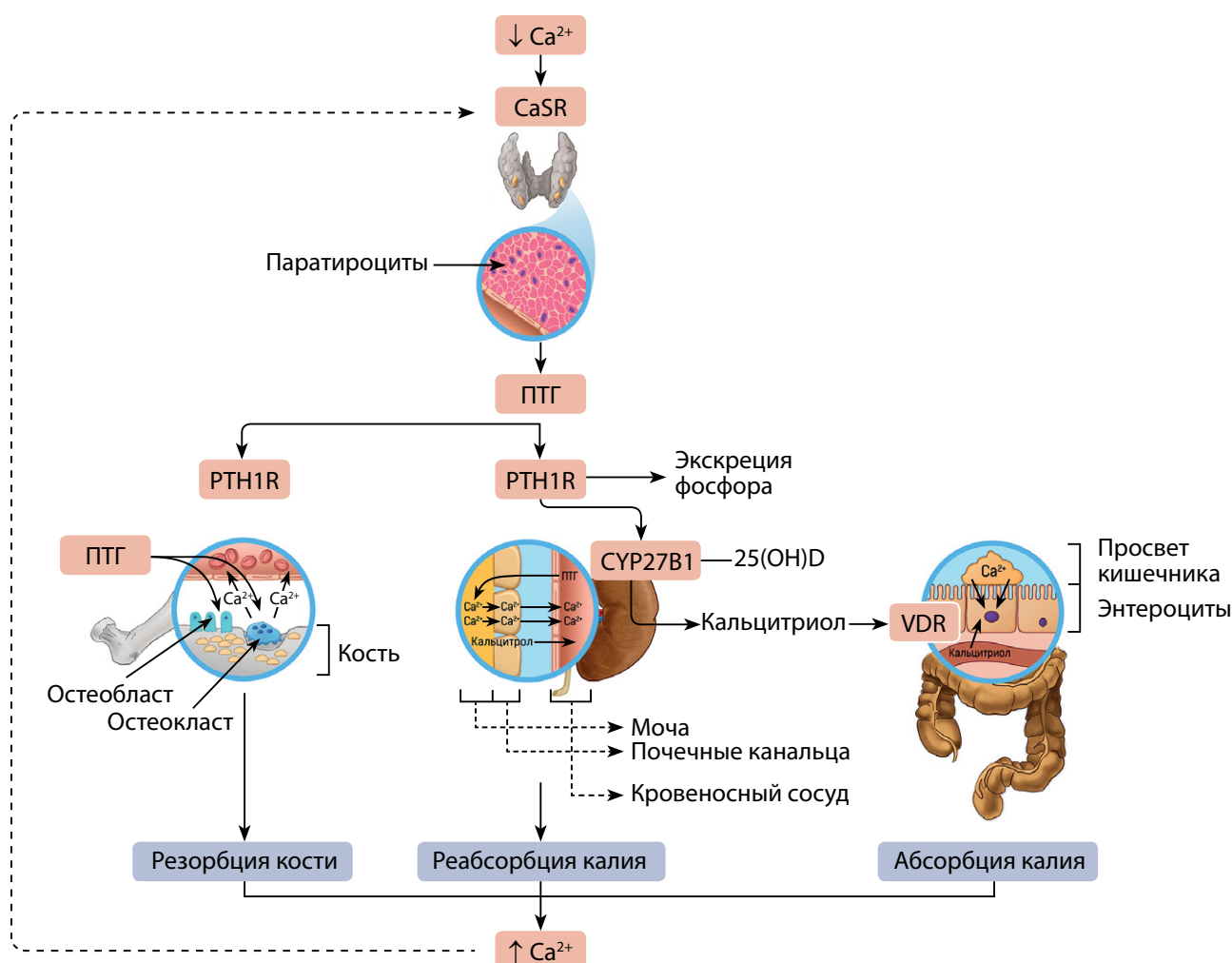
ОБОСНОВАНИЕ

Кальций – один из важнейших микроэлементов, участвующих в жизнедеятельности человеческого организма. Кальций играет ключевую роль в регуляции проницаемости клеточных мембран, в построении скелета, а также в функционировании нервно-мышечной системы. Уровень кальция сыворотки крови должен поддерживаться в строгом узком диапазоне, иначе происходит активация компенсаторных механизмов. К ключевым гормонам, поддерживающими нормокальцемию, относятся паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D и кальцитонин (рис.1). Эффекты гормонов реализуются за счет связывания со специфическими рецепторами – трансмембранным рецептором PTH1R, кальций-чувствительным рецептором (CaSR) и витамин D чувствительным рецептором (VDR), расположенными в органах мишенях [1, 2].

В клинической практике чаще определяется уровень общего кальция, колебания которого в норме не превышают 3% и составляют около 2,1–2,6 ммоль/л (8,6–10,4 мг/дл). Некоторая вариабельность референсного диапазона может зависеть от диагностического набора, используемого в локальной лаборатории. Около половины кальция сыворотки крови находится в связанном с альбумином состоянии, только свободная ионизированная фракция кальция (Ca^{++}) является биологически активной. Различные факторы могут изменять концентрацию общего кальция ($\text{Ca}_{\text{общ.}}$), наиболее важным является уровень сывороточного альбумина. Концентрация $\text{Ca}_{\text{общ.}}$ сыворотки крови должна быть скорректирована при уровне альбумина менее 40 г/л и более 45 г/л [3].

Уровень кальция крови непостоянен в течение суток и имеет периоды максимальных и минимальных значений, что связано с наличием циркадианности и двухфазности секреции ПТГ. Так, уровень кальция сыворотки

Рисунок 1. Гомеостаз кальция в организме человека



Примечание. CaSR – кальций-чувствительный рецептор (calcium-sensing receptor), CYP27B1 – фермент 1 α -гидроксилаза, PTH1R – рецептор к паратиреоидному гормону 1 типа (parathyroid hormone 1 receptor), VDR – рецептор к витамину D (vitamin D receptor).

крови достигает максимального значения к 20:00 и минимален в ночные часы (02:00–04:00) [4], что согласуется с фазами секреции ПТГ. Как правило, 1 фаза секреции отмечается после полудня и в ранние вечерние часы, когда уровень ПТГ крови повышается и снижается. Пик секреции ПТГ, более выраженный и продолжительный, наблюдается во 2 фазу – поздним вечером и ранним утром, достигая максимума в середине утра [5].

Мягкая гипокальциемия является распространенной лабораторной находкой, часто не имеющей клинических проявлений. Одной из распространенных причин гипокальциемии является наличие дефицита или недостаточности витамина D. Витамин D – жирорастворимый витамин, в основном, синтезируемый в коже под действием ультрафиолетового облучения, – так организм получает от 50 до 90% витамина D. Остальное его количество поступает с пищей. Несмотря на то, что для синтеза оптимального количества витамина D требуется всего 20 минут солнечного света в день (при условии попадания солнечных лучей на не менее 40% открытых участков кожи), недостаточная инсоляция одна из самых распространенных причин данного состояния [6]. К другим относятся, например, синдром мальабсорбции, а также хронические печеночная или почечная недостаточность. Дефицит витамина D приводит к снижению абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, приводя к хронической гипокальциемии с риском развития вторичного гиперпаратиреоза, остеомалации и остеопороза [7].

Сывороточная концентрация 25(ОН)витамина D (25(ОН)D) является лучшим показателем статуса витамина D, поскольку отражает суммарное количество витамина D, производимого в коже и получаемого из пищевых продук-

тов и пищевых добавок, и имеет довольно продолжительный период полураспада в крови (порядка 14–21 дня) [8].

По данным многочисленных исследований, распространенность дефицита/недостаточности витамина D очень широка [9] – около 40% по данным исследования в США [10], 69% в Германии [11], 56% в странах Африки [12] и до 82% в Арабских эмиратах [13]. В Российской Федерации распространенность дефицита/недостаточности витамина D в различных регионах составляет от 74% [14] до 94% [15]. Кроме того, по результатам пилотных исследований в Российской Федерации также высока распространенность гипокальциемии и достигает 16,5% среди относительно здоровых лиц в возрасте младше 50 лет [16]. Такое большое количество пациентов с гипокальциемией, по мнению авторов, может быть ассоциировано с широкой распространенностью дефицита витамина D.

Таким образом, актуальным представляется изучение взаимосвязи между вариабельностью кальциевого обмена и обеспеченностью витамином D.

ЦЕЛЬ

Оценить суточный профиль кальциемии и кальциурии в зависимости от уровня 25(ОН)D сыворотки крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (рис.2).

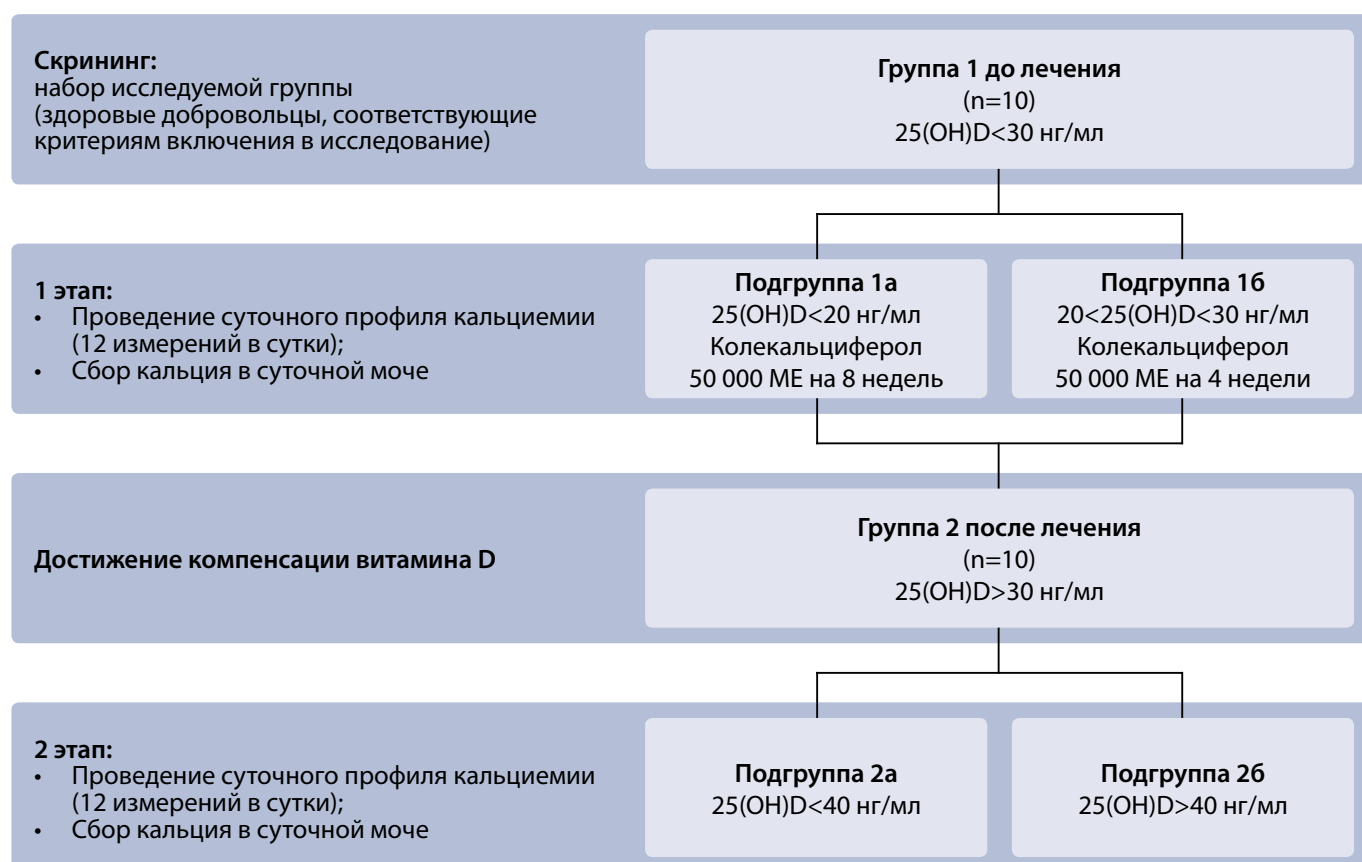


Рисунок 2. Схема настоящего исследования.

Время исследования. Период включения пациентов в исследование – с декабря 2019 года по июль 2020 года.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения: уровень 25(OH)D <30 нг/мл; лица старше 18 лет до 60 лет включительно.

Критерии исключения:

- беременность и период лактации;
- прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм витамина D (глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты (флуоксетин), статины (аторвастатин), диуретики (спиронолактон, гидрохлоротиазид), противомикробные средства (макролиды, тетрациклины, изониазид, рифампин, примаксин), антигипертензивные средства (блокаторы медленных кальциевых каналов), химиотерапия (циклофосфамид, тамоксифен, паклитаксел, ифосфамид, иринотекан, этопозид, цисплатин), иммуносупрессанты (циклоспорин А, такролимус, сиролимус), антагониста гистаминовых рецепторов; антирезорбтивных препаратов (бисфосфонатов, деносумаба), препаратов рекомбинантного паратиреоидного гормона (терипаратид);
- наличие гранулематозных заболеваний (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз);
- наличие ожирения (ИМТ более 30 кг/м²);
- наличие заболеваний или состояний, приведших к синдрому мальабсорбции;
- снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²;
- иммобилизация, миеломная болезнь;
- аллергия на препараты витамина D.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Набор участников исследования проводился методом случайного отбора.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое, интервенционное, динамическое, проспективное, сравнительное исследование (рис. 2).

Продолжительность исследования составила 8 месяцев и включала в себя 2 последовательные госпитализации для проведения суточного профиля кальциемии и кальциурии. Каждый стационарный эпизод включал в себя 1 койко/день в течение которого выполнялось исследование суточного профиля кальциемии и кальциурии. Интервал между двумя последовательными госпитализациями составлял от 4 до 8 недель в зависимости от исходного уровня 25(OH)D.

Условия проведения

Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщенность выводов исследования, не выявлено.

Описание медицинского вмешательства

Исследование 25(OH)D (референсный интервал (РИ) 30–100 нг/мл) выполнено на анализаторе Liaison XL

(DiaSorin, Италия) в ранние утренние часы (08–09:00). Измерение уровня Ca_{общ} (РИ 2,1–2,55 ммоль/л) проводилось каждые 2 часа в течение суток, альбумина (РИ 34–48 г/л) – однократно в ранние утренние часы; исследование проводилось на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Образцы сыворотки крови были получены из периферического внутривенного доступа: в дневное время анализировались сразу после их забора, в ночное время – центрифугировались (3500 оборотов, 15 мин), хранились в холодильной камере при температуре от +2°C до +8°C и анализировались на следующее утро. Для исключения ложно заниженных и ложно завышенных показателей кальция крови проводился перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови (Ca_{корр.}) по формуле: общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02 × (40 – измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)). В исследовании проводился сбор суточной мочи для определения экскреции кальция (Ca_{сут.}, РИ 2,5–8 ммоль/сут.)

Всем участникам исследования было выполнено двукратное исследование суточного профиля кальциемии и кальциурии с интервалом в 4 недели при исходно выявленной недостаточности витамина D и в 8 недель при его дефиците. Продолжительность приема насыщающей дозы колекальциферола определялась в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [17] – все пациенты получали колекальциферол по 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель для коррекции недостаточности витамина D и в течение 8 недель для коррекции его дефицита соответственно.

Для исключения влияния режима питания на профиль кальциемии, все пациенты получали одинаковый стол (№15) с сопоставимым содержанием кальцийсодержащих продуктов. Дополнительные приемы пищи исключались.

Анализ в подгруппах

В исследовании были выделены 2 группы:

- 1 группа – 10 человек с недостаточностью/дефицитом витамина D;
- 2 группа – те же 10 человек после лечения колекальциферолом и достижения компенсации 25(OH)D (>30 нг/мл).

Внутри каждой группы выделено по 2 подгруппы: 1 группа включала подгруппу 1а (n=6) с дефицитом витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) и подгруппу 1б (n=4) с недостаточностью витамина D (20 < 25(OH)D < 30 нг/мл); 2 группа – подгруппы 2а (n=5) с уровнем 30 < 25(OH)D < 40 нг/мл, и 2б (n=5) с уровнем 25(OH)D > 40 нг/мл (рис.2).

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу №13 Заседания Комитета от 04.09.2019 г., постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Пациенты подписывали информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: расчёт размера выборки не требовался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ проводился в программных пакетах Statistica 13.0 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Ме [Q1; Q3]), а также средними, минимальными и максимальными значениями М (min; max). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U-тест), для сравнения двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) для независимых групп и с помощью критерия Мак-Немара для зависимых. ДИ для частот рассчитывались методом Клоппера–Пирсона. Для оценки вариабельности профиля кальциемии в течение суток производился анализ разброса показателей по $Ca_{общ.}$ и $Ca_{скорр.}$ до и на фоне терапии колекальциферолом с использованием стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследуемую группу вошли 10 здоровых добровольцев (женщины/мужчины – 9/1). Средний возраст составил 39,8 лет (min 26; max 61).

На момент включения Ме уровня 25(OH)D в общей группе составила 19,2 нг/мл [16,4; 23,6]: у лиц с дефицитом витамина D – 16,9 нг/мл [15,88; 18,34]; с недостаточностью – 25,25 нг/мл [22,9; 27,38].

На фоне недостаточности/дефицита витамина D уровень $Ca_{общ.}$ в пределах референсного интервала отмечен в 90,8% случаев, 95% ДИ [84,2%; 95,3%]. Мягкая, гипокальциемия обнаружена в 3,33% [0,9%; 8,3%], М минимальных значений $Ca_{общ.}$ составило 2,05 ммоль/л (min 2,02; max 2,09). Гиперкальциемия по уровню $Ca_{общ.}$ определялась в 5,8% случаев [2,4%; 11,7%], М максимальных значений – 2,59 ммоль/л (min 2,56; max 2,64). При расчете $Ca_{скорр.}$ показатели в пределах референсного интервала зафиксированы в 94,2% случаев, 95% ДИ [88,4%; 97,6%], гипокальциемия – в 5,8% [2,4%; 11,7%] (7). При этом гиперкальциемия не регистрировалась.

Ме суточной кальциурии на момент включения в исследование составила 2,45 ммоль/сут [1,54; 3,32], что соответствует снижению экскреции микроэлемента: у лиц с дефицитом витамина D – 2,018 ммоль/сут [1,359; 2,95]. У лиц с недостаточностью витамина D медиана возрастала до 3,6 ммоль/сут [2,4; 5,325] (табл.1).

После применения насыщающих доз колекальциферола $Ca_{общ.}$ в пределах референсного интервала отмечен в 100% случаев, 95% ДИ [97%; 100%]; при пересчете на $Ca_{скорр.}$ нормокальциемия фиксировалась в 97,5% [93%; 99%], а гипокальциемия в 2,5% случаев (3) (рис.3, 4). Ме кальция в суточной моче составила 3,84 ммоль/сут [1,61; 4,91].

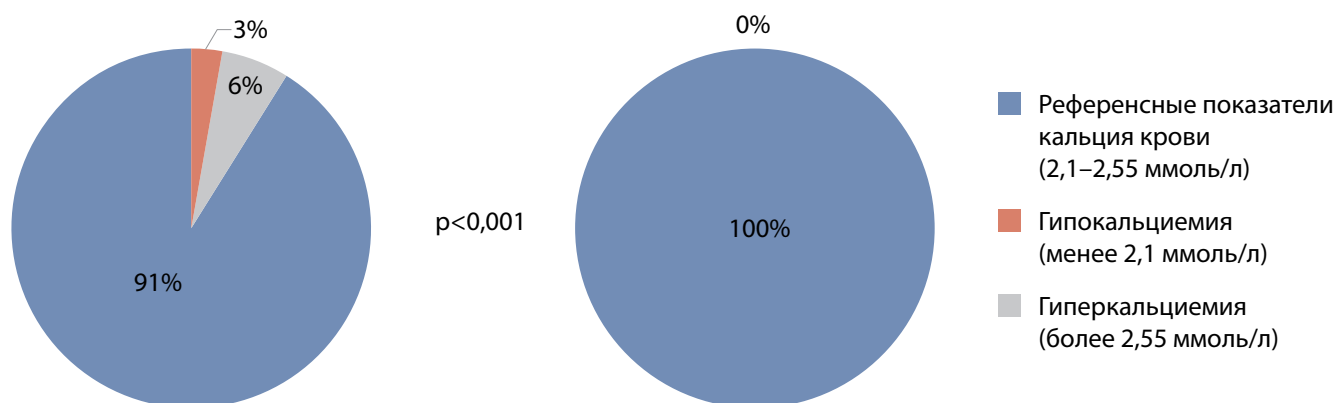


Рисунок 3. Характеристика показателей до и на фоне компенсации недостаточности/дефицита витамина D по $Ca_{общ.}$.

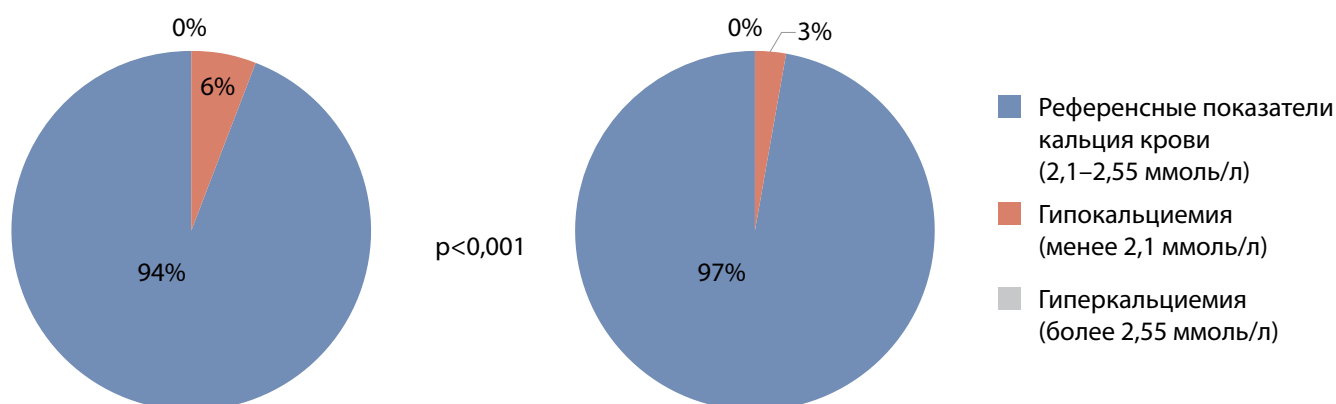


Рисунок 4. Характеристика показателей до и на фоне компенсации недостаточности/дефицита витамина D по $Ca_{скорр.}$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика лабораторных показателей до и на фоне компенсации недостаточности/дефицита витамина D в исследуемой группе.

Параметры	Me [Q1; Q3] 25(OH)D<30 нг/мл	Me [Q1; Q3] 25(OH)D>30 нг/мл	P, критерий Вилкоксона (значимо p<0,05)
25(OH) витамин D, нг/мл	19,2 [16,4; 23,6]	40,85 [33,9; 45,5]	p=0,005
Ca _{общ.} , ммоль/л	2,39 [2,33; 2,45]	2,35 [2,30; 2,39]	p=0,126
Ca _{скорр.} , ммоль/л	2,30 [2,21; 2,37]	2,26 [2,20; 2,31]	p=0,221
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	2,45 [1,54; 3,32]	3,84 [1,61; 4,91]	p=0,508

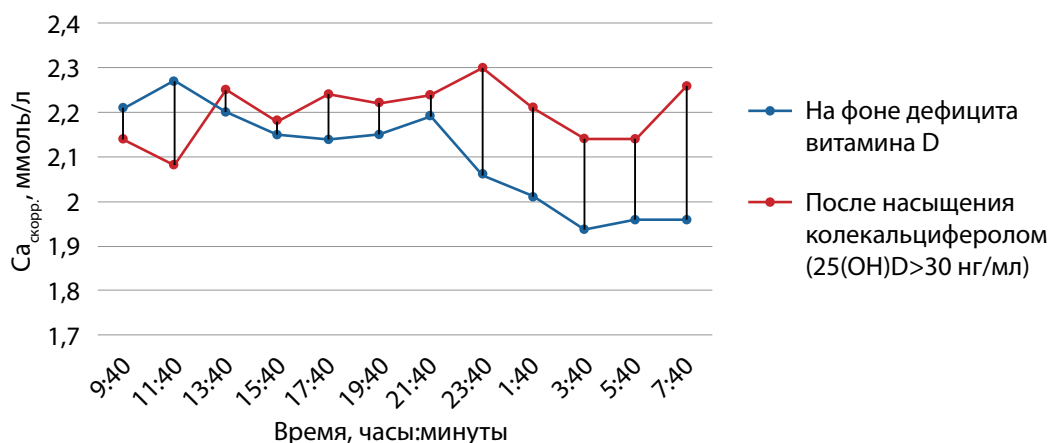
Основные результаты исследования

Первым этапом проведен сравнительный анализ лабораторных показателей между группами до и после компенсации дефицита/недостаточности витамина D (табл. 1). При сравнении Me Ca_{общ.} и Ca_{скорр.} между группами до и на фоне компенсации дефицита/недостаточности витамина D, различий выявлено не было. Несмотря на увеличение Me суточной кальциурии, статистически значимых различий между группами получено не было.

Вторым этапом были проанализированы и сопоставлены максимальные и минимальные значения кальциемии в течение суток. Между группами были выявлены различия по Me максимальных уровней Ca_{общ.} (Me Ca_{общ.} до лечения 2,46 ммоль/л vs Me Ca_{общ.} после лечения 2,41 ммоль/л, p=0,044, критерий Вилкоксона), Me минимальных показателей Ca_{общ.} значимо не различались (Me Ca_{общ.} до лечения 2,29 ммоль/л vs Me Ca_{общ.} после лечения 2,24 ммоль/л, p=0,327, критерий Вилкоксона). По Me Ca_{скорр.} различий получено не было (p>0,05, критерий Вилкоксона).

Третьим этапом проведен анализ вариабельности кальциемии в течение суток. Отмечено, что частоты достижения нормокальциемии (референсного диапазона) статистически значимо отличаются между группами 1 и 2 как по Ca_{общ.} (p<0,001, критерий Мак-Немара) так и по Ca_{скорр.} (p<0,001, критерий Мак-Немара). Также установлено, что по мере нормализации уровня витамина D происходит уменьшение разброса значений кальциемии в течение суток, что демонстрирует наличие более стабильного суточного профиля (SD Ca_{общ.} до лечения = 0,12, SD Ca_{общ.} после = 0,08; SD Ca_{скорр.} до лечения = 0,12, SD Ca_{скорр.} после = 0,08; коэффициенты вариации: Ca_{общ.} до 4,9%, Ca_{общ.} после 3,3%, Ca_{скорр.} до 5,1%, Ca_{скорр.} после 3,5%) (рис. 5).

При оценке суточного профиля кальциемии нами были выделены временные периоды с минимальными (с 23:40 до 07:40) и максимальными (09:40–17:40) значениями кальция сыворотки крови (табл. 2). Значимость различий показателей в эти временные промежутки

Рисунок 5. Суточный профиль кальциемии на фоне дефицита витамина D и после достижения компенсации на фоне приема колекальциферола.**Таблица 2.** Сравнительная характеристика периодов минимальных и максимальных значений кальциемии в течение суток до и на фоне компенсации недостаточности/дефицита витамина D.

Параметры	Me [Q1; Q3] 25(OH)D<30 нг/мл	Me [Q1; Q3] 25(OH)D>30 нг/мл	P, критерий Вилкоксона (значимо p<0,05)
По кальцию общему, Ca_{общ.}			
23:40–07:40	2,29 [2,25; 2,37]	2,24 [2,19; 2,32]	p=0,327
09:40–17:40	2,46 [2,44; 2,53]	2,41 [2,39; 2,47]	p=0,044
По альбумин-скорректированному кальцию, Ca_{скорр.}			
23:40–07:40	2,23 [2,11; 2,27]	2,15 [2,10; 2,22]	p=0,414
09:40–17:40	2,40 [2,28; 2,44]	2,32 [2,31; 2,38]	p=0,059

подтверждена статистически (для $Ca_{\text{общ.}}$ $p=0,005$, критерий Вилкоксона; для $Ca_{\text{скорр.}}$ $p=0,005$, критерий Вилкоксона). Сравнительный анализ $Me Ca_{\text{общ.}}$ и $Ca_{\text{скорр.}}$ до и после лечения во временные периоды с максимальными и минимальными значениями кальциемии представлена в таблице 2. $Me Ca_{\text{общ.}}$ статистически значимо выше во временной период максимальных значений у пациентов с недостаточным уровнем витамина D, чем у пациентов с $25(OH)D > 30$ нг/мл.

Дополнительные результаты исследования

При проведении сравнительного анализа между выделенными подгруппами получены следующие результаты:

1. Между подгруппами 1а и 1б:
 - разницы по $Me Ca_{\text{общ.}}$ и $Ca_{\text{скорр.}}$ во временные периоды с минимальными и максимальными значениями получено не было ($p=0,610$ и $p=0,352$, соответственно, U-тест);
 - также не выявлено различий по величине суточной кальциурии ($p = 0,257$, U-тест);
 - при сравнении частот гипокальциемии различий не установлено ($p=0,177$, χ^2 с поправкой Йетса).
2. Между подгруппами 2а и 2б:
 - на фоне достижения компенсации выявлены различия по $Me Ca_{\text{скорр.}}$ только во временной период с минимальными значениями кальциемии ($p=0,016$, U-тест);
 - по величине суточной кальциурии подгруппы также были сопоставимы ($p = 0,421$, U-тест);
 - не было отмечено различий по частоте гипокальциемий (по $Ca_{\text{скорр.}}$ $p=0,611$, χ^2 с поправкой Йетса).

Дополнительно проводился анализ сопоставимости результатов по уровням $Ca_{\text{общ.}}$ и $Ca_{\text{скорр.}}$. Получена сильная корреляция между значениями $Ca_{\text{общ.}}$ и $Ca_{\text{скорр.}}$ в течение суток ($p=0,001$, $r=0,91$, метод Спирмена), однако были отмечены различия по уровням кальциемии в референсном диапазоне – 109 по $Ca_{\text{общ.}}$ /113 по $Ca_{\text{скорр.}}$ и 120 по $Ca_{\text{общ.}}$ /117 по $Ca_{\text{скорр.}}$ до и после терапии колекальциферолом соответственно.

Нежелательные явления

В исследовании не планировалось отслеживать нежелательные явления, в том числе оценивать безопасность медикаментозной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что суточный профиль кальциемии различается у здоровых лиц в зависимости от обеспеченности $25(OH)D$. Несмотря на то, что при проведении сравнительного анализа $Me Ca_{\text{общ.}}$ и $Ca_{\text{скорр.}}$, а также суточной кальциурии между группами до и после лечения различий выявлено не было, при детальном рассмотрении профиля кальциемии в различные временные промежутки выявлены положительные тенденции при достижении целевых значений витамина D.

В настоящем исследовании количество референсных показателей кальциемии возрастает по мере достижения целевых уровней $25(OH)D$ – от 90,8% до 100% для $Ca_{\text{общ.}}$ и от 94,2% до 97,5% для $Ca_{\text{скорр.}}$. Данный результат показателен с одной стороны в плане демонстрации

улучшения профиля кальциемии после лечения колекальциферолом, с другой стороны – обращает внимание на необходимость расчета $Ca_{\text{скорр.}}$ для получения точных значений кальциемии.

Количество гипокальциемических эпизодов также уменьшается по мере достижения компенсации дефицита/недостаточности витамина D. В нашем исследовании у добровольцев определялась мягкая гипокальциемия, которая не сопровождалась появлением специфических симптомов (судороги, парестезии и др.). Необходимо отметить, что в литературе описаны клинические случаи выраженной гипокальциемии (< 2 ммоль/л) на фоне резко сниженного уровня витамина D, которые также не приводили к развитию развернутой клинической картины [18].

Показатели суточной кальциурии имели тенденцию к улучшению по мере нормализации уровня витамина D – от гипокальциурии в 2,45 ммоль/сут до нормальных показателей суточной экскреции кальция в 3,84 ммоль/сут. Результаты не достигли статистической значимости, однако в совокупности с показателями кальциемии демонстрируют улучшение состояния кальциевого обмена после лечения колекальциферолом. Взаимосвязь между суточной экскрецией кальция и уровнем $25(OH)D$ изучалась в нескольких работах. В исследовании Eisner и соавт. данных ассоциаций выявлено не было [19]. В другой работе было обнаружено, что уровень суточной кальциурии положительно коррелирует с уровнем витамина D только у мужчин, но не у женщин [20]. Также оценивалось влияние терапии колекальциферолом на суточную экскрецию кальция. David E. Leaf и соавт. не обнаружили увеличения экскреции кальция (257 ± 54 и 255 ± 88 мг/дл, $p=0,91$) по мере насыщения витамином D (17 ± 6 и 35 ± 10 нг/мл, $p < 0,001$) [21].

Для оценки вариабельности суточного профиля кальциемии использовалось определение стандартных отклонений и коэффициентов вариации, в результате чего установлено, что по мере нормализации уровня витамина D происходит уменьшение разброса значений кальциемии в течение суток, что демонстрирует наличие более стабильного суточного профиля кальция. Таким образом, компенсация дефицита/недостаточности витамина D приводит к увеличению количества референсных значений кальциемии и снижает вариабельность суточного профиля кальциемии.

В настоящем исследовании выявлена циркадианность суточного профиля кальциемии с наличием максимальных (09:40–17:40) и минимальных (23:40–07:40) значений в течение суток. Данные результаты согласуются с уже имеющимися зарубежными исследованиями [4, 22]. Peter Ridel и соавт. в своей работе изучал суточный профиль кальция крови в зависимости от наличия/отсутствия ночного сна: при нормальном ночном сне уровень кальция сыворотки крови начинает постепенно снижаться после 23:00, достигая минимума в 06:00–08:00, максимальные концентрации кальция были отмечены в полуденные часы. При дневном сне испытуемых, профиль кальция демонстрировал ту же тенденцию, что и при ночном сне – снижение уровня кальция после засыпания, вне зависимости от времени [16]. Наименьшие показатели кальциемии в ночные

часы, по результатам Fraser WD и соавт., стимулируют выработку и секрецию ПТГ, которая достигает пика в середине утра, способствуя поддержанию нормальных показателей кальциемии. Так в исследовании William Jubiz и соавт. было показано, что у здоровых людей уровень ПТГ начинал повышаться после 20:00 и достигал своего максимума в интервале с 02:00–04:00, тогда как уровень кальция был наивысшим в 20:00 и снижался в интервале с 02:00–04:00 [2].

Дополнительным результатом исследования явилась оценка корреляции уровней $Ca_{\text{общ.}}$ и $Ca_{\text{скорр.}}$, проведенная в рамках поиска обоснования для применения формулы расчета $Ca_{\text{скорр.}}$ при рутинной оценке биохимического профиля пациента. Была выявлена сильная корреляция между данными показателями ($r=0,001$, $r=0,91$, метод Спирмена), однако были отмечены различия по частотам кальциемии в референсном диапазоне – 109 по $Ca_{\text{общ.}}$ /113 по $Ca_{\text{скорр.}}$ и 120 по $Ca_{\text{общ.}}$ /117 по $Ca_{\text{скорр.}}$ до и после терапии колекальциферолом соответственно. Физиологической основой необходимости данной коррекции является факт связывания кальция с белками-переносчиками, в первую очередь с альбумином. Необходимо отметить также, что значения $Ca_{\text{скорр.}}$ не всегда совпадают с уровнем Ca^{++} – как наиболее чувствительным показателем. Так, в исследовании Steen O. и соавт. 75% пациентов со снижением альбумина менее 30 г/л имели нормокальциемию по $Ca_{\text{скорр.}}$, но имели гипокальциемию по Ca^{++} [23]. Показатель Ca^{++} менее вариабельный, однако, для его определения необходимо специальное оборудование – анализатор с использованием ион-селективных электродов. Правильность определения уровня Ca^{++} зависит от технического состояния и калибровки аппаратуры, а также от учета влияния на концентрацию кальция уровня pH крови.

Резюме основного результата исследования

Таким образом, по результатам настоящего исследования отмечено улучшение суточного профиля кальциемии в виде поддержания референсных значений в течение суток и снижение вариабельности показателей на фоне достижения уровня 25(ОН)витамина D более 30 нг/мл (коэффициенты вариации до/после: 4,9% против 3,3% для $Ca_{\text{общ.}}$; 5,1% против 3,5% для $Ca_{\text{скорр.}}$).

Ограничения исследования

В настоящей работе не проводилась оценка уровня ПТГ, что не входило в протокол настоящего исследования. В связи с пилотным характером работы расчет размера выборки не производился. Измерение уровня Ca^{++} не проводилось в виду отсутствия технической возможности – отсутствие оборудования для определения прямым методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании изучено влияние различного уровня витамина D на суточный профиль кальциемии и кальциурии среди условно здоровых добровольцев. Полученные результаты демонстрируют положительное влияние терапии нативным препаратом витамина D на суточный профиль кальциемии. По мере достижения компенсации достоверно снижается частота выявляемых гипокальциемий. Суточный профиль кальциемии становится более стабильным и характеризуется как большей частотой референсных показателей, так и уменьшением разброса значений кальция сыворотки крови в течение суток. Актуальным представляются дальнейшие исследования, в том числе среди лиц с хронической гипокальциемией различной этиологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90039. The reported study was funded by RFBR, project number 19-315-90039.

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

Участие авторов. Ковалева Е.В. – дизайн исследования, сбор материала, написание текста; Айнетдинова А.Р. – дизайн исследования, статистическая обработка, редактирование; Еремкина А.К. – разработка дизайна исследования, редактирование; Мокрышева Н.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование. 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. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(Supplement 1):S23-S30. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05910809>
2. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, et al. Causes and Differential Diagnosis of Hypocalcemia —Recommendation Proposed by Expert Panel Supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan—. *Endocr J*. 2008;55(5):787-794. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K08E-076>
3. Thode J, Juul-Jørgensen B, Bhatia HM, et al. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Invest*. 1989;49(3):217-223. doi: <https://doi.org/10.1080/00365518909089086>
4. Jubiz W, Canterbury JM, Reiss E, Tyler FH. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. *J Clin Invest*. 1972;51(8):2040-2046. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI107010>
5. Fraser WD, Ahmad AM, Vora JP. The physiology of the circadian rhythm of parathyroid hormone and its potential as a treatment for osteoporosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(4):437-444. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000133985.29880.34>
6. Chang S-W, Lee H-C. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):237-244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
7. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D on calcium absorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2020>
8. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
9. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:138-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>

10. Parva NR, Tadepalli S, Singh P, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011-2012). *Cureus*. June 2018. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.2741>
11. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr*. 2013;110(10):1895-1902. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001438>
12. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, et al. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr*. 2013;52(3):1115-1125. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0421-6>
13. Al Zarooni AAR, Al Marzouqi FI, Al Darmaki SH, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated comorbidities among Abu Dhabi Emirates population. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):503. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4536-1>
14. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., и др. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска // Экология человека. – 2018. – №1. – С. 60-64. [Malyavskaya SI, Kostrova GN, Lebedev AV, et al. 25(OH)D levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Ėkologiya čeloveka*. 2018;1:60-64. (In Russ.)]
15. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 15-20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporos Bone Dis*. 2019;21(3):15-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10038>
16. Добрева Е.А., Мирная С.С., Володичева В.Л., и др. Анализ кальциемии у жителей городов Химки и Коломна Московской области // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 15-20. [Dobrev EA, Mirnaya SS, Volodicheva VL, et al. Analysis of calcemic in residents of the cities of Khimki and Kolomna, Moscow region. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;23(5):99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20202305199>
17. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №4. – С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
18. Aldasouqi S, Glassy CM, Glassy MS, et al. Asymptomatic Severe Hypocalcemia Secondary to Vitamin D Deficiency in an Elderly Patient. *Case Rep Endocrinol*. 2011;2011:1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/830952>
19. Eisner BH, Thavaseelan S, Sheth S, Halebian G, Pareek G. Relationship between serum vitamin D and 24-hour urine calcium in patients with nephrolithiasis. *Urology*. 2012;80(5):1007-1010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.04.041>
20. Rathod A, Bonny O, Guessous I, et al. Association of Urinary Calcium Excretion with Serum Calcium and Vitamin D Levels. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):452-462. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.12511213>
21. Leaf DE, Korets R, Taylor EN, et al. Effect of Vitamin D Repletion on Urinary Calcium Excretion among Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(5):829-834. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11331111>
22. Ridellet P, Axelsson J, Larsson A. Diurnal variability of total calcium during normal sleep and after an acute shift of sleep. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(1). doi: <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.880>
23. Steen MD O, Clase MB MSC C, Don-Wauchope MB, Bch MD A. Corrected Calcium Formula in Routine Clinical Use Does Not Accurately Reflect Ionized Calcium in Hospital Patients. *Can J Gen Intern Med*. 2016;11(3). doi: <https://doi.org/10.22374/cjgim.v11i3.150>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ковалева Елена Владимировна** [Elena V. Kovaleva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com

Айнетдинова Алина Ринатовна [Alina R. Ajnetdinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н. [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ковалева Е.В., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Влияние дефицита/недостаточности витамина D на циркадианный ритм кальция крови // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 283–291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12607>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kovaleva EV, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Influence of deficiency or insufficiency of vitamin D on the circadian rhythm of serum calcium level. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):283–291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12607>

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© О.В. Воронкова*, Т.В. Саприна, Е.Б. Букреева, А.П. Зима

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

В статье анализируются этиологические и патогенетические факторы (в том числе факторы иммунопатогенеза) хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и метаболического синдрома (МС), приводятся данные о клинико-патогенетических особенностях сочетанной патологии, подчеркивается общность факторов риска и отдельных звеньев патогенеза при синтропии.

Клинико-патогенетические особенности коморбидности ХОБЛ и МС тесно связаны с выраженностью хронического «метаболического» воспаления, индуцируемого элементами жировой ткани. Функциональные и биохимические нарушения, регистрируемые при МС (инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия), рассматриваются как факторы, способствующие дисфункции компонентов врожденного и адаптационного иммунитета.

В обзоре сформулирован ряд нерешенных вопросов патогенеза коморбидной патологии, изучение которых необходимо для поиска механизмов, лежащих в основе взаимоотягощающего влияния ХОБЛ и МС. Принимая во внимание разнообразие клинико-лабораторных эквивалентов МС, авторы подчеркивают актуальность дальнейших исследований патогенетических особенностей хронического воспаления, ассоциированного с коморбидностью основных компонентов МС и ХОБЛ, для разработки эффективных способов профилактики и патогенетической терапии сочетанной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность; хроническая обструктивная болезнь легких; метаболический синдром; хроническое воспаление; патогенез.

ETIOPATHOGENETIC PARALLELS AND UNRESOLVED ISSUES OF PATHOGENESIS OF COMORBIDITY COPD AND METABOLIC SYNDROME (REVIEW)

© Olga V. Voronkova*, Tatyana V. Saprina, Ekaterina B. Bukreeva, Anastasia P. Zima

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The review analyzes the etiological and pathogenetic factors (including immunopathogenesis factors) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic syndrome (MS), cites data on clinical and pathogenetic characteristics of combined pathology, emphasizes the commonality of risk factors and individual links of pathogenesis in syntropy.

The clinical and pathogenetic features of the comorbidity of COPD and MS are closely related to the severity of chronic “metabolic” inflammation induced by elements of adipose tissue. Functional and biochemical disorders recorded in metabolic syndrome (insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia) are considered as factors contributing to dysfunction of the components of innate and adaptive immunity.

The review formulates a number of unresolved issues of the pathogenesis of comorbid pathology, the study of which is necessary to search for the mutual aggravating effect of COPD and MS mechanisms. In view of the clinical and laboratory metabolic syndrome equivalents variety, the authors emphasize the relevance of future studies of the pathogenetic features of chronic inflammation associated with the comorbidity of the main components of metabolic syndrome and COPD, to develop effective methods of prevention and pathogenetic therapy of comorbid pathology.

KEYWORDS: comorbidity; chronic obstructive pulmonary disease; metabolic syndrome; chronic inflammation; pathogenesis.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

При подготовке обзора были использованы следующие полнотекстовые и библиографическо-реферативные базы данных: Национальной медицинской библиотеки США (PubMed, Medline); Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU; научной электронной библиотеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru); электронно-библиотечной системы Book-Up; Национальной электронной библиотеки (rusneb.ru).

Поиск источников первичной информации осуществлялся на глубину 10 лет (2010–2020 гг.) по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных – с соответствующим переводом): коморбидность; хроническая обструктивная болезнь легких; метаболический синдром; ожирение; системное хроническое воспаление; ожирение и иммунитет; патогенез ХОБЛ; патогенез метаболического синдрома; ожирение и функция легких; коморбидность ХОБЛ и метаболического синдрома; биомаркеры ХОБЛ; биомаркеры метаболического синдрома; эпидемиология ХОБЛ и метаболического синдрома;

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



цитокины и воспаление; адипокины и воспаление; ожирение и воспаление; клинические особенности коморбидности ХОБЛ и метаболического синдрома; иммунитет и ХОБЛ. При подготовке статьи были проанализированы ключевые рецензируемые научные публикации, рекомендованные комитетом по науке Глобальной инициативы по обструктивной болезни легких в 2020 г. (Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, GOLD, 2020).

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность хронических заболеваний является одной из важных особенностей современной патологии человека. Профилактика и диагностика заболеваний, являющихся компонентами синдрома, а также выбор методов лечения и реабилитации коморбидных больных, как правило, требуют мультидисциплинарного подхода. На сегодняшний день основные фундаментальные и прикладные аспекты проблемы коморбидности (синдрома, полипатии) можно сформулировать следующим образом: 1) недостаточное изучение значимости и вклада отдельных этиологических факторов (как предрасполагающих, так и средовых) среди множества причин основного и сопутствующего заболеваний в формирование полипатии; 2) недостаточное понимание роли отдельных, нередко взаимообусловленных, патогенетических факторов в механизмах развития синдрома и, как следствие, непонимание причин их клинико-патогенетической разнородности; 3) высокий риск осложнений лекарственной терапии при комбинированном назначении большого количества препаратов, даже в пределах их терапевтических доз.

Формирование полипатии наиболее характерно для хронических заболеваний, обусловленных наследственной предрасположенностью, таких как сахарный диабет, диффузные заболевания соединительной ткани, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь, атеросклероз и др. [1, 2].

Одной из таких патологий является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакториальное заболевание со сложным полигенным механизмом наследования. Предрасполагающими наследственными факторами ХОБЛ являются: генетически обусловленная недостаточность ингибиторов сериновых протеаз, а также низкая активность ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты (глутатион-S-трансферазы (GST), микросомальной эпоксидгидролазы (mEH), гемоксигеназы-1 (HO-1), супероксиддисмутазы (SOD), ферментов семейства CYP (CYP2S1, CYP2A6 и др); НАДФ(Ф) Н-хинон оксидоредуктазы 1 (NQO1); гаптоглобина (компонент фракции альфа-2-глобулинов крови)). Определенную роль в наследственной предрасположенности играют генетические полиморфизмы, определяющие высокую активность ферментов семейства матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-12), полиморфизм генов медиаторов воспаления (витамин-D-связывающего протеина (VDBP), трансформирующего фактора роста (TGF-β1), цитокинов (TNFα, IL-1, IL-8)) и их рецепторов [3–6].

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: МЕСТО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Отечественные и зарубежные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что для пациентов с ХОБЛ характерен широкий спектр коморбидности, который включает как соматические, так и психические расстройства: артериальная гипертензия (в 35–70% случаев ХОБЛ), ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных сосудов с тромботическими осложнениями (от 20 до 50–60%), бронхиальная астма (до 21%), ожирение (в среднем у 40% больных) или, напротив, снижение индекса массы тела (14%), онкологические заболевания (наиболее часто – рак легких до 30%), остеопороз (до 70% случаев ХОБЛ), сахарный диабет (31%), дезадаптивные и психические расстройства [7–10].

В определении ХОБЛ в Глобальной стратегии профилактики, диагностики и лечения (Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, GOLD, 2020) подчеркнута влияние сопутствующей патологии на заболеваемость и смертность. Акцент сделан на заболевания сердечно-сосудистой системы, остеопороз, рак легкого, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, бронхоэктатическую болезнь, синдром обструктивного апноэ сна, метаболический синдром (МС) и сахарный диабет, тревожно-депрессивные расстройства. Кроме того, обсуждается влияние множественной коморбидности на тяжесть клинического течения ХОБЛ, частоту обострений, качество жизни пациентов, подчеркнута актуальность поиска безопасных и эффективных способов лечения осложненных форм, особенно у пожилых лиц [10].

Несмотря на многочисленные эпидемиологические и клинические данные, подтверждающие важную связь компонентов МС с нарушением функции органов дыхания, ХОБЛ в перечень заболеваний, прямо ассоциированных с МС, не входит. При этом МС встречается у больных ХОБЛ, по разным данным, с частотой от 20 до 50% [9, 11–14].

Следует также отметить, что современные эпидемиологические исследования направлены в основном на изучение распространенности случаев МС среди пациентов с ХОБЛ, тогда как данные о заболеваемости ХОБЛ у пациентов с МС, являющимся первичной патологией, в современной литературе единичны. Так, одной из задач исследования, проведенного в 2017 г. в Университете Бари Альдо Моро в Италии, являлось изучение коморбидного спектра у больных с МС, в том числе частоты заболеваемости ХОБЛ. В результате исследования было установлено, что распространенность заболевания среди амбулаторных пациентов с МС составила 22% [15].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Формирование клинически различных проявлений болезни (фенотипов: бронхитического, эмфизематозного, ХОБЛ с частыми обострениями, ХОБЛ с повышенным количеством эозинофилов, ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой и др.), вызванных идентичными

этиологическими факторами, по-видимому, свидетельствует о различиях в механизмах патогенеза. В сравнительном аспекте при разных клинико-патогенетических вариантах ХОБЛ в литературе рассматриваются следующие патогенетические факторы: токсико-воспалительные иммуномодулирующие эффекты экзогенных химических веществ, изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, вызванный медиаторами воспаления и этиологическими факторами апоптоза иммунокомпетентных клеток, метаболический эффект медиаторов воспаления, окислительный стресс, недостаточность эффероцитоза нейтрофилов, аутоиммунные реакции и др. [16–19].

Воспалительный ответ при ХОБЛ включает как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции, индуцированные активированными дендритными клетками. В просвете и стенке дыхательных путей, а также в легочной паренхиме наблюдается лейкоцитарная инфильтрация, объединяющая все виды фагоцитов, Т- и В-лимфоциты [17, 19, 20]. Несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение особенностей иммунного ответа при ХОБЛ, к настоящему времени отсутствуют четкие представления об иммунологических фенотипах, характеризующих различные клинические варианты болезни. Тем не менее полученные результаты свидетельствуют о сопряженности по ряду факторов фенотипа иммунного ответа с особенностями клинического течения заболевания. Было установлено, что у пациентов с неосложненным течением болезни, с редкими сезонными обострениями и умеренной степенью ограничения скорости воздушного потока, преобладает Th1-тип иммунного ответа с характерным для него цитокиновым фоном и субпопуляционным составом лимфоцитов в крови (повышение концентрации TNF α , IFN γ и количества CD3 $^{+}$ CD126 $^{+}$ -клеток, экспрессирующих IL-6R). У больных со средней степенью ограничения скорости воздушного потока, выраженным влиянием ХОБЛ на качество жизни и частыми обострениями превалировал Th17-фенотип иммунного ответа на фоне высокой концентрации IL-21, IL-6 и TGF- β 1 в крови и численное преобладание CD4 $^{+}$ CD126 $^{+}$ -лимфоцитов) [21–23].

Результаты ряда исследований, посвященных изучению морфофункционального состояния факторов иммунной защиты, свидетельствуют о функциональной недостаточности факторов врожденного и адаптивного иммунитета при частых обострениях ХОБЛ, а именно: дефект мукоцилиарного клиренса мокроты; дефицит sIgA и дефензинов; снижение уровня CD25 $^{+}$ -, CD71 $^{+}$ -, CD95 $^{+}$ -, CD16 $^{+}$ - и Treg-CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ FoxP3-лимфоцитов; нарушение фагоцитоза; недостаточность иммуноглобулинов, в частности IgG3, дисбаланс цитокинов (снижение выработки IFN γ , IL-2 и, напротив, повышение TGF β , IL-1 β , IL-10, IL-4, IL-6, IL-13, обладающих профибротическим действием) [16].

В литературе обсуждается также роль аутоиммунных реакций в иммунопатогенезе ХОБЛ. Воздействие компонентов сигаретного дыма (карбонилирование белков) либо повреждение клеток и тканей веществами, образующимися в результате окислительного стресса, приводят к образованию аутоантител с последующей инфильтрацией легочной ткани цитотоксическими CD8 $^{+}$

Т-клетками, снижением содержания CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ FoxP3 регуляторных Т-клеток, выработкой антител против эластина, противоэндотелиальных антител, образованием иммунных комплексов с последующей субэпителиальной и субэндотелиальной фиксацией; активацией компонентов комплемента; усилением продукции IFN γ и IL-10 CD4 $^{+}$ -лимфоцитами, стимулированными антиэндотелиальными антителами [24].

Характеристика состояния иммунной системы при МС, а также механизмов его иммунопатогенеза представляется затруднительной, вероятно, ввиду широкого спектра его клинических эквивалентов. В этом случае следует рассматривать особенности иммунологической реактивности при таких состояниях, как инсулинорезистентность (в доступной литературе сведения, более или менее комплексно характеризующие иммунный статус, отсутствуют), сахарный диабет (данные многочисленных), дислипидемия (представлены результаты единичных исследований), а также ожирение. Иммунологическая характеристика последнего достаточно подробно представлена в современной отечественной и зарубежной литературе. Более того, большинство исследователей определяют роль иммунной системы в патогенезе метаболического синдрома именно в контексте вовлечения различных ее звеньев в реакции системного хронического воспаления, индуцируемого элементами жировой ткани. Однако эти данные носят противоречивый характер. По мнению одних исследователей, при воспалении на фоне ожирения преобладает гуморальный тип иммунного ответа. Другие авторы считают, что имеет место иммунное отклонение в сторону клеточного иммунитета, причиной которого является модулирующее действие лептина на цитокинпродуцирующую активность регуляторных клеток – моноцитов и нейтрофилов [25–30].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии. В ряде исследований была обнаружена корреляционная взаимосвязь между отдельными компонентами МС (дислипидемия, гипергликемия натошак, абдоминальное ожирение, гипертензия) и нарушениями дыхательной функции как у пациентов с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, так и у лиц без сердечно-легочной патологии.

Одним из основных компонентов МС, оказывающих влияние на функцию внешнего дыхания, является абдоминальное ожирение. Помимо механического влияния избыточного объема жировой ткани, в патогенезе нарушений легочной функции рассматривается участие широкого спектра биологически активных веществ, вырабатываемых жировыми клетками. Основные клетки жировой ткани (адипоциты) синтезируют целый ряд пептидных гормонов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), хемокинов и цитокинов (моноцитарный хемотаксический протеин, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), других биологически активных веществ (ингибитор активатора плазминогена-1, простагландины, лейкотриены и др.) [28, 31, 32].

Содержащиеся в жировой ткани стромальные и иммунные клетки, составляющие так называемый стромально-васкулярный паттерн, также обладают мощной секреторной активностью. Несколько исследований в нашем университете были посвящены изучению морфофункционального статуса клеточных элементов жировой ткани на фоне ее хронического воспаления. В биоптатах жировой ткани, а также в культурах мезенхимальных стромальных клеток наблюдалось статистически значимое повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1- β , IL-8, TNF- α), а также моноцитарного хемотаксического белка-1. Морфологическая картина воспаления в жировой ткани характеризуется лейкоцитарной инфильтрацией нейтрофильного и лимфоцитарного характера на начальном этапе, а в отдаленном периоде – количественным преобладанием макрофагов. Соответствующий структурно-функциональный паттерн составляет морфологическую основу такого феномена, как метаболическое воспаление жировой ткани, триггерами которого выступают не инфекционные агенты, а нутриенты и продукты метаболизма [33].

Было высказано предположение, что метаболические условия активации, включая концентрацию глюкозы, инсулина, жирных кислот, оказывают влияние на функциональный фенотип макрофагов в жировой ткани. Так, метаболический фон воспаленной жировой ткани способствует сдвигу баланса M1/M2-макрофагов и численному доминированию макрофагов M1-фенотипа, которые характеризуются секрецией провоспалительных цитокинов и оксида азота, тогда как альтернативно активированные CD206⁺ макрофаги (M2), обладающие противовоспалительной активностью за счет секреции IL-10 и антагониста рецепторов IL-1 β в жировой ткани не присутствуют. Таким образом, провоспалительные факторы, которые вырабатывают клетки в жировой ткани (адипокины, адгезивные молекулы, хемоаттрактанты, цито- и хемокины) становятся патогенетическим звеном «порочного круга», способствующего прогрессированию воспаления [34, 35].

Патогенез коморбидной патологии представляет собой комбинацию патогенетических факторов, общих для основного и сопутствующего заболевания и взаимодействующих друг с другом по принципу взаимного отягощения. Для хронических заболеваний легких, таких как ХОБЛ, бронхиальная астма, рестриктивная легочная патология, метаболические нарушения могут увеличивать риск обострений на фоне гипергликемии, гипертриглицеридемии, повышения уровня С-реактивного белка [36–38].

Обсуждается концепция «метаболического иммунитета», который представляет собой совокупность метаболических факторов (биохимических феноменов) с иммуностропным эффектом. Нормальное функционирование факторов иммунной системы в организме возможно только на фоне сбалансированных метаболических процессов. Таким образом, спектр функциональных и биохимических нарушений, регистрируемый при МС (инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия) можно рассматривать как фактор, способствующий иммунологической дисфункции при коморбидной патологии. При этом на фоне генетически предопределенной недостаточной емкости компонентов антиоксидантной системы усиливается перекисное окисление липидов, что приводит к структурным нарушениям иммуноком-

петентных клеток, увеличению их проницаемости, накоплению в крови иммуносупрессивных факторов (ацилгидроперекисей, диеновых конъюгатов жирных кислот, малонового диальдегида, аномальных метаболитов липидного обмена), разобщению окислительного фосфорилирования, снижению энергообеспечения клеток, угнетению синтеза ферментов. Возникающие нарушения структурного и энергетического гомеостаза иммунокомпетентных клеток могут быть сформированы как по типу метаболической иммуносупрессии, так и по типу гиперреактивности [39].

Например, гиперлипидемия как один из патогенетических факторов МС может вносить весомый вклад в развитие системной воспалительной реакции и опосредует нарушение функции легких. Свободные жирные кислоты в высокой концентрации способны индуцировать функциональную активность клеток системы мононуклеарных фагоцитов через активацию паттерн-распознающих рецепторов, в частности, TLR4. Рецептор-опосредованные сигнальные пути приводят к повышению активности транскрипционных факторов (NF- κ B, AP-1 и др.) и экспрессии генов, ответственных за наработку медиаторов воспаления. Известно также, что насыщенные жирные кислоты через активацию Nod-подобных рецепторов семейства NALP (NLRP3) способствуют образованию в клетках молекулярных платформ (инфламмасом), на которых происходят процессинг и образование зрелой активной формы провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18) [37].

Клинико-патогенетические особенности сочетанной патологии тесно связаны с параметрами системного воспаления. У лиц с сочетанной патологией изменения в балансе между про- и противовоспалительными факторами носят более стойкий и выраженный характер. Так, установлено более высокое содержание в крови С-реактивного белка, фибриногена, концентрации IL-6, IL-8, TNF- α , что свидетельствует об интенсивности системной воспалительной реакции у больных с сочетанной патологией по сравнению с параметрами у пациентов без коморбидного фона [40, 41]. При оценке цитокинового профиля, уровня биомаркеров легочной патологии и адипокинов у больных ХОБЛ и ожирением было выявлено повышение в крови концентрации лептина, С-реактивного белка, IFN- γ , TNF- α , TNF-R1, TNF-R2 по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с нормальной массой тела [42]. При сочетании ХОБЛ и МС зарегистрирован более низкий уровень адипонектина в плазме, чем при изолированной ХОБЛ [33].

Исследования оксидантно-антиоксидантного статуса у больных ХОБЛ, сочетающейся с МС, показали, что при сочетанной патологии наблюдается более выраженный дисбаланс оксидантно-антиоксидантных систем, чем при изолированной ХОБЛ. В частности, выявлено повышенное содержание альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах; отмечено снижение активности каталазы и уровня восстановленного глутатиона на фоне компенсаторного увеличения содержания церулоплазмينا, активности глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы [43].

Ряд исследований, касающихся изучения особенностей клинической картины и качества жизни пациентов с ХОБЛ, осложненной МС, свидетельствуют о том, что у больных с коморбидной патологией наблюдается более тяжелое течение основного заболевания с более частыми обострениями, требующими обязательной госпитализации пациента. Так, для ХОБЛ, осложненной МС, характерна более выраженная клиническая симптоматика (степень одышки, низкая толерантность к физической нагрузке). Среди жалоб у коморбидных пациентов преобладают следующие: влажный кашель с большим количеством мокроты, отеки конечностей, головная боль, нарушение сна. При физикальном обследовании чаще выявляются цианоз, тахикардия, сухие хрипы в легких, увеличение печени и периферические отеки. Результаты спирографии у больных с сочетанной патологией свидетельствуют о нарушениях дыхания, чаще смешанного типа (рестриктивные и обструктивные), при этом установлена взаимосвязь между формированием рестриктивных нарушений и наличием ожирения. Рентгенологическая картина осложненной метаболическим синдромом ХОБЛ характеризуется усилением легочного рисунка; при электрокардиографии в 3 раза чаще, чем у больных с изолированной ХОБЛ, регистрируются признаки перегрузки правых отделов сердца. Установлено, что ишемическая болезнь сердца у больных ХОБЛ на фоне метаболического синдрома формируется в среднем на 9 лет раньше, чем при изолированной ХОБЛ; чаще развиваются нарушения сердечного автоматизма и проводимости; острые нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сочетанной патологией регистрируются на 12,3% чаще, чем при отсутствии метаболических расстройств [12, 44–51].

Общность некоторых этиологических факторов и ряда патологических процессов определяет актуальность поиска универсальных механизмов развития синтропии ХОБЛ и метаболического синдрома. Анализ литературы показал, что наиболее обсуждаемым в последние годы процессом, который объединяет компоненты метаболического синдрома и ассоциированные с ним заболевания, является хроническое системное воспаление. Представлено большое количество данных, характеризующих изменения отдельных параметров иммунной системы, метаболического статуса организма как при изолированных патологиях, так и при коморбидности ХОБЛ и МС. Ведется поиск статистически значимых ассоциаций патогенетических факторов с особенностями клинической картины синтропии, однако общая характеристика причинно-следственных связей, составляющих основу патогенеза коморбидности ХОБЛ и МС, в настоящее время отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хорошо изученных аспектах возникновения и развития как ХОБЛ, так и МС, остается ряд вопросов, затрагивающих механизмы формирования коморбидной патологии. Например, являются ли изменения концентрации факторов воспаления вторичными по отношению к ХОБЛ или МС, либо они отражают прямую причину формирования одной из патологий в случае полипатии; какие факторы в большей степени вносят вклад в формирование системной воспалительной реакции и обуславливают особенности клинической картины коморбидности; какую роль играют нарушения метаболического статуса, характерные для МС, в механизмах иммунопатогенеза ХОБЛ, и др.

Необходимо дальнейшее изучение механизмов взаимоотношения патогенетических факторов для формирования представлений о патогенетическом эндотипе синтропии ХОБЛ и МС. В прикладном аспекте эти знания могут стать основой для разработки способов персонализированной профилактики и патогенетической терапии сочетанной патологии, приводящей к формированию стойкого клинического эффекта в отношении как основного, так и сопутствующего заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Воронкова О.В. – разработка концепции, составление плана рукописи, анализ публикаций, сбор и систематизация данных, касающихся этиологии и патогенеза ХОБЛ, метаболического синдрома и сочетанной патологии, написание основного текста статьи, формулировка выводов и заключения; Саприна Т.В. – анализ публикаций, систематизация данных, касающихся роли патогенетических факторов, ассоциированных с ожирением, в формировании коморбидной патологии, редактирование рукописи, внесение важных правок; Букреева Е.Б. – анализ публикаций, систематизация данных, касающихся спектра коморбидности ХОБЛ и клинико-патогенетических особенностей сочетанной патологии, редактирование рукописи, внесение важных правок; Зима А.П. – анализ публикаций, систематизация данных о роли факторов системного воспаления в патогенезе коморбидности ХОБЛ и метаболического синдрома, редактирование рукописи, внесение важных правок. 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. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания: актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал. — 2014. — Т. 29. — №1. — С. 7–12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;29(1):7–12. (In Russ.)]
2. Гудков Р.А., Коновалов О.Е. Коморбидность, мультиморбидность, полипатии - три взгляда на сочетанную патологию // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. — 2015. — №1. — С.39–45. [Gudkov R.A., Kononov O.E. Comorbidnost', mul'timorbidnost', polipatii - tri vzgljada na sochetannuju patologiju. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Medicina*. 2015;(1):39–45. (In Russ.)]
3. Jiang S, Yang ZH, Chen YY, et al. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):1856–1883. doi: <https://doi.org/10.4238/gmr.15026272>

4. Вютрих К.А., Куколь Л.В., Лазик В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и метаболический синдром: состояние проблемы (литературный обзор) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2017. — Т.12. — №1. — С.18-30. [Viutrikh KA, Kukol LV, Lasik VV. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: The state of the problem (review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017;12(1):18-30. doi: <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.102>
5. Yuan C, Chang D, Lu G, Deng X. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12(1):1385-1393. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S134161>
6. Li Y, Cho MH, Zhou X. What do polymorphisms tell us about the mechanisms of COPD? *Clin Sci*. 2017;131(24):2847-2863. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160718>
7. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015;20(8):1160-1171. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.12642>
8. Chetty U, McLean G, Morrison D, Agur K, Guthrie B, Mercer SW. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):e321-e328. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp17X690605>
9. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev Physiol*. 2017;79(1):517-539. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034314>
10. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2020 GOLD Report. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports>
11. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drazen JM, ed. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1257-1266. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900500>
12. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. Drazen JM, ed. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):419-425. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0945-7>
13. Cebron Lipovec N, Beijers RJHCG, van den Borst B, et al. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;13(3):399-406. doi: <https://doi.org/10.3109/15412555.2016.1140732>
14. James BD, Jones A V, Trethewey RE, Evans RA. Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer? *Chron Respir Dis*. 2018;15(2):173-181. doi: <https://doi.org/10.1177/1479972317736294>
15. Piazzolla G, Castrovilli A, Liotino V, et al. Metabolic syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The interplay among smoking, insulin resistance and vitamin D. Loukides S, ed. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186708. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186708>
16. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммунокоррекции // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2014. — Т.13. — №4. — С.102-109. [Novikov DK, Smirnova OV. Immunologicheskie fenotipy hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih: perspektivy immunokorrekcii. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2014;13(4):102-109. (In Russ.)]
17. Овчаренко С.И., Хроническая обструктивная болезнь легких: руководство для практикующих врачей / под ред. А. Г. Чучалина. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 192 с.
18. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci*. 2017;131(13):1541-1558. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160487>
19. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. Loukides S, ed. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1195-1204. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1860SO>
20. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
21. Wang H, Ying H, Wang S, et al. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2015;9(3):330-341. doi: <https://doi.org/10.1111/crj.12147>
22. Cosmi L, Liotta F, Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000227>
23. Калинина Е.П., Виткина Т.И., Кнышова В.В. и др. Клинико-иммунологическое сопоставление при Th-зависимых механизмах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская иммунология. — 2018. — Т. 20. — №6. — С. 855-864. [Kalinina EP, Vitkina TI, Knyshova VV, et al. Clinical and immunological comparisons in Th-dependent immune response mechanisms among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):855-864. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-855-864>
24. Смирнова О.В. Выявление аутоантител к эластину, коллагену I типа, коллагену IV типа при хронической обструктивной болезни легких и эмфиземе // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2015. — №2. — С.84-93. [Smirnova OV. Vyjavlenie autoantitel k jelastinu, kollagenu I tipa, kollagenu IV tipa pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih i jemfizeme. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2015;(2):84-93. (In Russ.)]
25. van der Weerd K, Dik WA, Schrijver B, et al. Morbidly Obese Human Subjects Have Increased Peripheral Blood CD4+ T Cells With Skewing Toward a Treg- and Th2-Dominated Phenotype. *Diabetes*. 2012;61(2):401-408. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1065>
26. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Решетникова Л.К. Особенности иммунного статуса у больных с метаболическим синдромом // Дальневосточный медицинский журнал. — 2014. — №2. — С. 20-23. [Tanchenko OA, Naryshkina SV, Reshetnikova LK. Osobennosti immunnogo statusa u bol'nyh s metabolicheskim sindromom. *Dal'nevostochny medicinskij zhurnal*. 2014;(2):20-23. (In Russ.)]
27. Shirakawa K, Yan X, Shinmura K, et al. Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4626-4639. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88606>
28. Agrawal M, Kern PA, Nikolajczyk BS. The Immune System in Obesity: Developing Paradigms Amidst Inconvenient Truths. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):87. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0917-9>
29. Endo Y, Yokote K, Nakayama T. The obesity-related pathology and Th17 cells. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(7):1231-1245. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2399-3>
30. Недомолкина С.А., Золотодов В.И., Великая О.В. Цитокины у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Здоровье и образование в XXI веке. — 2018. — Т. 20. — №2. — С. 75-78. [Nedomolkina SA, Zolodov VI, Velikaya OV. Cytokines in patients with COPD combined with diabetes mellitus 2 type. *J Sci Artic Heal Educ Millenn*. 2018;20(2):75-78. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-75-78>
31. Boriek AM, Lopez MA, Velasco C, et al. Obesity modulates diaphragm curvature in subjects with and without COPD. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2017;313(5):R620-R629. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00173.2017>
32. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):755-767. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>
33. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В. и др. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 117. — №2. — С. 5-9. [Bespalova ID, Rjanzanceva NV, Kaljuzhin VV, et al. Sistemnoe vospalenie v patogeneze metabolicheskogo sindroma i associirovannyh s nim zabolevaniy. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2013;117(2):5-9. (In Russ.)]
34. Крюков Н.Н., Гинзбург М.М., Киселева Е.В. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19. — №4. — С. 305-310. [Kryukov NN, Ginzburg MM, Kiseleva EV. Up-to-date view at the role of aseptic inflammation of adipose tissue in the genesis of obesity and metabolic syndrome. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2013;19(4):305-10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-305-310>
35. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
36. Breyer M-K, Spruit MA, Hanson CK, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in COPD Patients and Its Consequences. Devaney J, ed. *PLoS One*. 2014;9(6):e98013. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098013>

37. Baffi CW, Wood L, Winnica D, et al. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest*. 2016;149(6):1525-1534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.034>
38. Coats V, Després J-P, Alméras N, et al. Ectopic adiposity and cardiometabolic health in COPD. Devaney J, ed. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13(6):3331-3340. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S168963>
39. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А., и др. Метаболический иммунитет // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2016. — № 2. — С. 41-49. [Zemskov AM, Zemskov VM, Zemskova VA, et al. Metabolicheskij immunitet. *Vestnik Voronežskogo gosudarstvennogo universiteta. Himiâ biologîâ*. 2016;2:41-49. (In Russ.)]
40. Akpinar EE, Akpinar S, Ertek S, et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberk Toraks*. 2012;60(3):230-237. doi: <https://doi.org/10.5578/tt.4018>
41. Naseem S, Baneen U. Systemic inflammation in patients of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(10):3393. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_482_19
42. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92. — №3. — С. 13-18. [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevsky AV. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(3):13-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000265>
43. Ступницкая А.А. Оксидантно-антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с метаболическим синдромом // Современная медицина: актуальные вопросы. — 2013. — №23. — С.37-45. [Stupnickaja AA. Oksidantno-antioksidantnyj status bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, sochetajushhejsja s metabolicheskim sindromom. *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy*. 2013;(23):37-45. (In Russ.)]
44. Рязанов А.С., Киреев С.А., Еременко Н.Н. Влияние индекса массы тела на параметры спирографии у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом // Биомедицина. — 2010. — №4. — С.119-121. [Ryazanov AS, Kireev SA, Eremenko NN. Vlijanie indeksa massy tela na parametry spirografii u bol'nyh HOBL v sochetanii s metabolicheskim sindromom. *Biomedicina*. 2010;(4):119-121. (In Russ.)]
45. Рязанов А.С., Киреев С.А., Еременко Н.Н. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления // Ожирение и метаболизм. — 2010. — Т. 7. — №2. — С.49-51. [Ryazanov AS, Kireev SA, Eremenko NN. Osobennosti klinicheskogo techeniya KhOBL pri metabolicheskom sindrome: rol' sistemnogo vospaleniya // *Obesity and metabolism*. 2010;7(2):49-51. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5209>
46. Рязанов А.С., Киреев С.А., Еременко Н.Н. Спирографические характеристики пациентов с ХОБЛ и метаболическим синдромом в зависимости от массы тела // Ожирение и метаболизм. — 2010. — Т.7. — №3. — С. 28-30. [Ryazanov AS, Kireev SA, Eremenko NN. Spirograficheskie kharakteristiki patsientov s KhOBL i metabolicheskim sindromom v zavisimosti ot massy tela. *Obesity and metabolism*. 2010;7(3):28-30. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4980>
47. K peli E, Ulubay G, Ulasli SS, et al. Metabolic Syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine*. 2010;38(1):76-82. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9351-3>
48. Филатова Ю.И., Перфильева М.В., Чернов А.В. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома // Молодой ученый. — 2014. — №7. — С.220-222. [Filatova JuI, Perfil'eva MV, Chernov AV. Osobennosti kliniki i terapii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih na fone metabolicheskogo sindroma. *Molodoj uchenyj*. 2014;(7):220-222. (In Russ.)]
49. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2017. — Т. 12. — №1. — С.20-23. [Kozhevnikova S, Budnevskiy A, Ovsyannikov E, Belov V. Particularity of the clinical course and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of the metabolic syndrome. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(1):76-82. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12006>
50. Choi HS, Rhee CK, Park YB, et al. Metabolic Syndrome in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Gender Differences and Impact on Exacerbation and Medical Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14(1):2873-2883. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S228497>
51. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Мальцева Ю.С., и др. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома // Наука молодых (Eruditio Juvenium). — 2020. — Т. 8. — №2. — С. 164-171. [Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Maltseva YN, et al. Peculiarities of course of chronic obstructive pulmonary disease with underlying metabolic syndrome. *Nauka molodyh*. 2020;8(2):164-171. doi: <https://doi.org/10.23888/HMJ202082164-171>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Воронкова Ольга Владимировна**, д.м.н. [Olga V. Voronkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, строение 16 [address: 2/16 Moskovskij trakt street, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>; eLibrary SPIN: 8005-8110; e-mail: voronkova-ov@yandex.ru

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н. [Tatyana V. Saprina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

Букреева Екатерина Борисовна, д.м.н., профессор [Ekaterina B. Bukreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699-5492>; eLibrary SPIN: 6553-9690; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н. [Anastasia P. Zima, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Воронкова О.В., Саприна Т.В., Букреева Е.Б., Зима А.П. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 292-298. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12378>

TO CITE THIS ARTICLE:

Voronkova OV, Saprina TV, Bukreeva EB, Zima AP. Etiopathogenetic parallels and unresolved issues of pathogenesis of comorbidity COPD and metabolic syndrome (review). *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):292-298. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12378>

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН

© Д.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова*, О.Ш. Ойноткинова

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Кишечная микробиота влияет на процессы переваривания пищи, перистальтику кишечника, поддержание жизнедеятельности кишечного эпителия, обладает защитными свойствами в отношении патогенных микроорганизмов, активируя местный иммунитет и стимулируя секрецию слизи клетками кишечника. Кроме того, кишечная микробиота принимает активное участие в метаболизме белков, жиров и углеводов, опосредует процессы глюконеогенеза, гликогенолиза, липогенеза и липолиза, влияет на чувство голода и насыщения посредством выработки активных метаболитов, которые принимают участие в синтезе ряда гормонов. К основным гормонам, на синтез которых влияет кишечная микробиота, относят: глюкагоноподобный пептид-1, глюкагоноподобный пептид-2, пептид YY, глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, грелин, лептин, холецистокинин, серотонин и инсулин. Нарушение секреции данных гормонов является одним из ключевых звеньев патогенеза развития таких эндокринных заболеваний, как сахарный диабет и ожирение. Таким образом, кишечная микробиота является не просто органом, а эндокринным органом, изменение состава и функций которого приводят к метаболическим нарушениям.

В данной статье освещаются вопросы влияния кишечных бактерий, а также активных метаболитов кишечной микробиоты на синтез гормонов желудочно-кишечного тракта через рецепторные механизмы, гены, ферменты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; короткоцепочечные жирные кислоты; глюкагоноподобный пептид-1; глюкозозависимый инсулиноотропный пептид; грелин; лептин, инсулин.

GUT MICROBIOTA IS AN ENDOCRINE ORGAN

© Tatiana Y. Demidova, Kristina G. Lobanova*, Olga S. Oynotkinova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The gut microbiota affects the processes of food digestion, intestinal peristalsis, controls the work of the intestinal epithelium, has protective properties against pathogenic microorganisms, activating local immunity and stimulating the secretion of mucus by intestinal cells. Besides the gut microbiota participates in the metabolism of proteins, fats and carbohydrates, mediates the processes of gluconeogenesis, glycogenolysis, lipogenesis and lipolysis, and affects on feelings of hunger and satiety. All these processes occur because the gut microbiota produces active metabolites throughout their life activity. Gut microbiota and active metabolites of the gut microbiota activate the synthesis of hormones. The gut microbiota affects the synthesis of hormones such as glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-2, YY-peptide, glucose-dependent insulinotropic peptide, ghrelin, leptin, cholecystokinin, serotonin, and insulin. Disturbance of the secretion of these hormones is one of the links in the pathogenesis of endocrine diseases such as diabetes and obesity. Thus, the gut microbiota is an endocrine organ. Changes in the composition and functions of the gut microbiota lead to metabolic disorders.

This article describes the effect of gut germs and active metabolites of the gut microbiota on the synthesis hormones by means of receptor mechanisms, genes, and enzymes.

KEYWORDS: gut microbiota; short-chain fatty acids; glucagon-like peptide-1; gastric inhibitory polypeptide; ghrelin; leptin; insulin.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота (КМ) – это совокупность бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Основными представителями кишечной микробиоты являются типы (phyla) Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Имеются данные, что КМ является «новым органом», в связи с тем, что она оказывает непосредственное участие на деятельность организма. КМ участвует в процессах переваривания пищи, в метаболизме белков, жиров, углеводов и желчных кислот, обладает защитными свойствами в отношении патогенных микроорганизмов, активируя местный

иммунитет и стимулируя секрецию слизи клетками кишечника. КМ влияет на процессы перистальтики, действует как триггер дифференцировки и клеточного апоптоза энтероцитов и колоноцитов. Кроме того, КМ и ее активные метаболиты принимают активное участие в синтезе гормонов энтероэндокринными клетками (ЭЭК) кишечника. Нарушение секреции данных гормонов является одним из ключевых звеньев патогенеза развития таких эндокринных заболеваний, как сахарный диабет и ожирение. Таким образом, КМ является не просто «органом», а «эндокринным органом», нарушение состава и функций которого приводят к метаболическим нарушениям [1–5].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Для поиска источников использовались англоязычный интернет-ресурс PubMed и русскоязычная база данных ELIBRARY. Этапы и ключевые слова поиска: 1-й этап: gut microbiota and diabetes, gut microbiota and diabetes type 2, gut microbiota and obesity, functions of gut microbiota, effects of gut microbiota, incretins and gut microbiota, hormones and gut microbiota, glucose and gut microbiota, gut microbiota and inflammation; 2-й этап: gut microbiota and glucagon-like peptide-1, gut microbiota and gastric inhibitory polypeptide, gut microbiota and ghrelin, gut microbiota and leptin, gut microbiota and insulin, gut microbiota and YY-peptide, gut microbiota and cholecystokinin, gut microbiota and serotonin.

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА КЛЕТКИ КИШЕЧНИКА

Одной из основных точек приложения КМ является кишечный эпителий. Клетки кишечного эпителия можно подразделить на три группы: стволовые клетки, абсорбтивные каёмчатые энтероциты и секреторные клетки. Секреторные клетки в свою очередь делятся на ЭК, бокаловидные и клетки Панета. ЭК составляют приблизительно 1% всех клеток кишечного эпителия, но при этом образуют самую большую сеть эндокринных клеток в организме человека. ЭК классифицируются в зависимости от гормона, который они синтезируют: G-клетки синтезируют гастрин, A-клетки – грелин, D-клетки – соматостатин, I-клетки – холецистокинин, энтерохромаффинные клетки – серотонин, K-клетки – глюкагоноподобный инсулиноподобный пептид (ГИП), L-клетки – глюкагоноподобные пептиды 1 и 2 (ГПП-1, ГПП-2) и пептид YY (пептид тирозин-тирозин – РYY) [6].

КМ ответственна за адекватную работу кишечника путем активации нескольких механизмов. С одной стороны, КМ принимает активное участие в регуляции ангиогенеза за счет влияния на синтез активных пептидов в клетках Панета, участвующих в процессах пролиферации сосудов. Это обеспечивает адекватное кровоснабжение кишечника, что позволяет в большом количестве транспортировать гормоны, витамины, питательные вещества и продукты жизнедеятельности КМ в соседние клетки кишечника, другие отделы ЖКТ и печень [7]. С другой стороны, КМ участвует в процессах местного (кишечного) и системного воспаления. Так, КМ предотвращает развитие каскада воспалительных реакций за счет снижения проницаемости кишечного эпителия [8], увеличения выработки слизи бокаловидными клетками [9] и регуляции экспрессии генов, ответственных за сборку плотных соединений – белков, выполняющих роль сцепления клеток кишечного эпителия между собой [10, 11]. При нарушении состава КМ и увеличении численности грамотрицательных бактерий в ЖКТ, происходит повышение проницаемости кишечного эпителия. Это приводит к тому, что липополисахариды грамотрицательных бактерий попадают в интерстициальное пространство кишечника и системный кровоток, где связываются с Toll-подобными рецепторами 2 типа (TLR2) на поверхности CD4⁺-Т-лимфоцитов. Данное взаимодействие активирует экспрессию генов и последую-

щий синтез ядерного фактора-кВ и белка-активатора-1, которые усиливают синтез провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и запускают каскад воспалительных реакций [12].

В процессе своей жизнедеятельности КМ способна метаболизировать не перевариваемые углеводы до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), основными из которых являются бутират, ацетат, пропионат и сукцинат. В клетках кишечного эпителия сукцинат, бутират и пропионат принимают участие в кишечном глюконеогенезе [13]. Кишечный глюконеогенез – это процесс синтеза глюкозы эпителиальными клетками кишечника [13, 14]. Образующаяся в эпителиальных клетках глюкоза поступает в портальную вену. Окончания перипортальных нервных сплетений, находящихся в стенке портальной вены воспринимают повышенную концентрацию глюкозы и посылают импульс в головной мозг для активации центра насыщения [14]. Также по волокнам нервных сплетений информация о концентрации глюкозы в портальной вене достигает печени и периферических тканей. Это приводит к снижению образования глюкозы печенью и увеличивает толерантность к глюкозе периферических тканей [13].

Таким образом, КМ принимает непосредственное участие в поддержании жизнедеятельности клеток кишечного эпителия, влияя на ангиогенез, продукцию слизи, клеточную проницаемость, воспаление и энергообеспечение. Кроме того, КМ посредством КЦЖК влияет на гомеостаз глюкозы в организме и принимает участие в процессах центральной регуляции аппетита. Однако это не единственные точки приложения КМ. В настоящее время активно изучается влияние КМ на процессы активации синтеза гормонов ЖКТ, поджелудочной железы (ПЖ), жировой ткани.

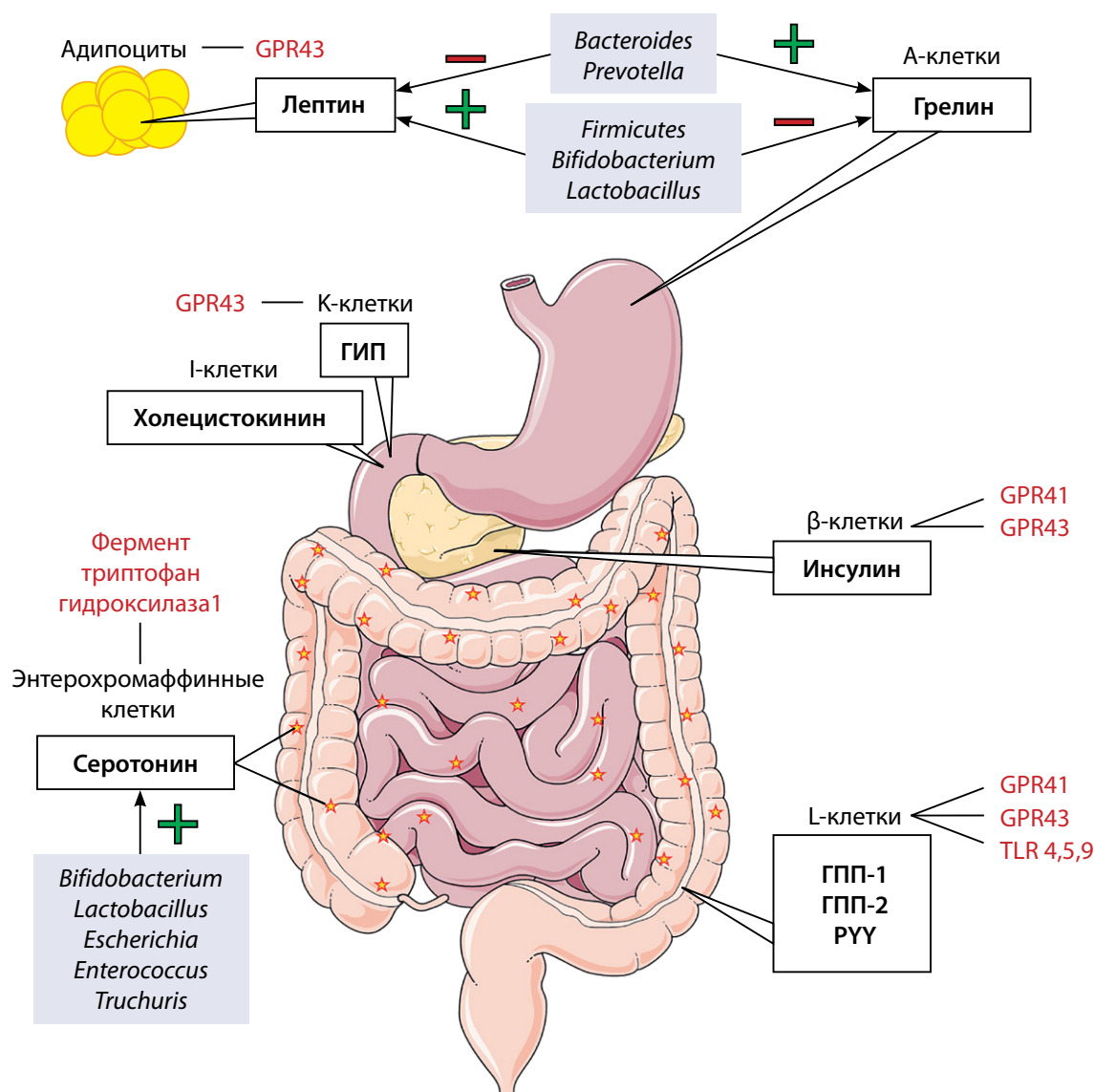
ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА СИНТЕЗ ГОРМОНОВ ЖКТ

КМ и ее активные метаболиты влияют на синтез большинства гормонов ЖКТ, а именно, на ГПП-1, ГПП-2, ГИП, РYY, грелин, холецистокинин, серотонин. Кроме того, имеются данные, что КМ принимает участие в синтезе таких гормонов, как лептин и инсулин. Рецепторные и ферментные пути, посредством которых КМ влияет на синтез гормонов представлены на рис. 1.

Глюкагоноподобный пептид 1

ГПП-1 – гормон, вырабатываемый L-клетками в дистальном отделе подвздошной кишки и в незначительном количестве – в толстой кишке. ГПП-1 секретируется в ответ на пероральную нагрузку глюкозой. Этот гормон стимулирует секрецию инсулина бета-клетками и снижает синтез глюкагона альфа-клетками ПЖЖ. Кроме инсулиноподобного действия, ГПП-1 оказывает протективный эффект на бета-клетки ПЖЖ, сердце и почки, способствует замедлению перистальтики кишечника, расслаблению мышечного аппарата проксимального отдела желудка, снижает аппетит, обладает противовоспалительным действием [15].

Имеется ряд исследований, доказывающих влияние КМ на секрецию ГПП-1 посредством выработки активных метаболитов: КЦЖК, сероводорода (H₂S), индола. Также имеются данные о влиянии некоторых видов бактерий на секрецию ГПП-1.

Рисунок 1. Рецепторные и ферментные пути, посредством которых кишечная микробиота влияет на синтез гормонов [6, 41, 45–47].

Примечание. Кишечная микробиота посредством своих активных метаболитов связывается с рецепторами GPR41; GPR43; TLR 4,5,9. Это приводит к активации внутриклеточных процессов, приводящих к синтезу гормонов. Также короткоцепочечные жирные кислоты влияют на синтез серотонина путем снижения активности фермента триптофан гидролаза 1. Кроме того, имеются данные о прямом влиянии бактерий кишечника на синтез гормонов.

ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, ГПП-1, ГПП-2 – глюкагоноподобные пептиды 1 и 2; РYY – пептид YY.

Рисунок создан с использованием графических элементов Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), распространяемых по лицензии Creative Common Attribution 3.0 Generic. Оригинальное фото адаптировано из https://smart.servier.com/smart_image/complete-digestive-apparatus/

КЦЖК синтезируются бактериями преимущественно из не усваиваемых углеводов, то есть углеводов, которые не расщепляются ферментами ЖКТ (целлюлоза, пектины и др.). КЦЖК активируют два типа рецепторов: GPR41 и GPR43, которые также называются рецепторами свободных жирных кислот (FFAR3 и FFAR2). Эти рецепторы присутствуют в ЖКТ, печени, белой жировой ткани, мышцах, бета-клетках и альфа-клетках ПЖЖ. На данный момент установлено, что активация рецепторов GPR41 бутиратом и пропионатом в ЖКТ не оказывает влияние на секрецию ГПП-1, так как мыши, лишённые GPR41 не имеют нарушений гомеостаза глюкозы и секреции ГПП-1 [16]. В отличие от GPR41, активация КЦЖК GPR43, приводит к каскаду внутриклеточных реакций, направленных на повышение ионов кальция в L-клетках и инициацию синтеза этими клетками ГПП-1 [17, 18]. В связи

с тем, что рецепторы GPR41 и GPR43 более, чем на 75% идентичны по аминокислотной последовательности, активация этих рецепторов может приводить к перекрестным эффектам. Другими словами, высока вероятность того, что рецептор GPR41 все-таки задействован в секреции ГПП-1, что требует дальнейших доказательств [19].

Наибольшим сродством к рецептору GPR43 обладают бутират и пропионат, наименьшим – ацетат. Множество исследований доказывают влияние бутирата на секрецию ГПП-1 [16, 20]. Однако имеются противоречивые данные о влиянии пропионата на синтез ГПП-1. С одной стороны, при введении мышам пропионата в ободочную кишку увеличивается уровень ГПП-1 как в яремной вене, так и в воротной вене. Если мышей лишить рецептора GPR43, то они демонстрируют более низкую секрецию ГПП-1 и РYY при стимуляции пропионатом [21, 22].

С другой стороны, в исследовании Christiansen CB и соавт., было показано, что на синтез ГПП-1 оказывают влияние преимущественно бутират и ацетат, но не пропионат [23]. Таким образом, на данный момент требуются дополнительные исследования, доказывающие влияние пропионата на секрецию ГПП-1.

Другим метаболитом, влияющим на синтез ГПП-1, является H_2S . H_2S образуется во время синтеза КЦЖК, а также в процессе жизнедеятельности сульфатпродуцирующих бактерий. H_2S увеличивает секрецию ГПП-1 через митоген-активируемый протеинкиназный путь, который участвует во внутриклеточном каскаде реакций фосфорилирования и приводит к транскрипции генов, активирующих синтез ГПП-1 [24]. Это доказывается в исследовании Pichette J. и соавт., в котором добавление к рациону питания пребиотика хондроитинсульфата увеличивало количество сульфатпродуцирующих бактерий *Desulfovibrio piger* с последующим увеличением концентрации ГПП-1 в крови у мышей [24].

По данным Chimerel и соавт., продукт метаболизма триптофана – индол, который образуется за счет действия бактерий, относящихся к родам *Escherichia*, *Bacteroides* и *Clostridium*, также принимает участие в контроле секреции ГПП-1. С одной стороны, индол действует на калиевые каналы L-клеток кишечника, способствуя их закрытию. Закрытие калиевых каналов приводит к деполяризации клеточной мембраны, открытию кальциевых каналов и поступлению ионов кальция внутрь клеток. Тем самым стимулируется секреция ГПП-1. С другой стороны, индол, снижает концентрацию АТФ в клетках, так как разобщает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях за счет блокады действия фермента NADH-дегидрогеназы. Внутриклеточное снижение АТФ приводит к открытию калиевых каналов, выходу калия из клеток и гиперполяризации клеточной мембраны. Этот процесс опосредует стойкое снижение секреции ГПП-1. Скорее всего, два этих процесса работают параллельно друг другу, поддерживая уровень ГПП-1 на постоянном уровне [25].

Непосредственное влияние КМ на синтез ГПП-1 подтверждается в исследовании Simon MC и соавт., в котором прием пробиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri* в течение 4 недель был ассоциирован с увеличением секреции постпрандиального ГПП-1 на 76%, инсулина на 49% по сравнению с контрольной группой [26]. Более того, Ryan P и соавт. удалось создать рекомбинантный штамм *Lactobacillus paracasei*, экспрессирующий дипептидилпептидаза-4 устойчивый аналог ГПП-1. Животные, получающие рекомбинантный штамм *Lactobacillus paracasei*, имели лучший гликемический контроль на фоне более выраженной секреции инсулина после углеводной нагрузки по сравнению с контрольной группой [27].

Кроме того, существуют данные о влиянии состава КМ на экспрессию рецепторов ГПП-1 в периферических тканях. Так, снижение разнообразия *Lactobacilli* на фоне увеличения численности *Bacteroidales*, *Burkholderiales*, *Clostridiales* у мышей, получающих питание с повышенным содержанием жиров, снижает экспрессию рецепторов ГПП-1, расположенных на поверхности кишечных нейронов [28]. Это приводит к снижению образования фермента синтазы оксида азота, который способствует внутриклеточному синтезу оксида азота в телах кишеч-

ных нейронов. Оксид азота является одним из основных нейромедиаторов, участвующих в передаче нервного импульса. Таким образом, снижение образования оксида азота приводит к нарушению передачи информации из кишечника в головной мозг. Нарушается функционирование оси «кишечник-мозг-периферия», в результате чего снижается секреция инсулина и глюкагона и нарушается регуляция аппетита [28, 29].

Глюкагоноподобный пептид 2

ГПП-2 также секретируется L-клетками кишечника. ГПП-2 влияет на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток кишечного эпителия, увеличивает количество ворсинок в кишечнике, регулирует проницаемость клеток кишечника [30]. Таким образом, ГПП-2 поддерживает жизнедеятельность энтероцитов и колоноцитов, что опосредует их нормальное функционирование, в том числе – синтез гормонов. По данным Cani и соавт., увеличение количества *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus spp.* на фоне лечения пробиотиками (олигофруктоза или микрокристаллическая целлюлоза), улучшает кишечную барьерную функцию посредством увеличения синтеза ГПП-2 L-клетками кишечника [31]. Таким образом, стоит предположить, что состав КМ влияет на синтез ГПП-2. Так как ГПП-2, как и ГПП-1 вырабатывается L-клетками кишечника, возможно синтез ГПП-2 увеличивается под действием тех же механизмов, что и ГПП-1. На данный момент отсутствует какая-либо информация, подтверждающая эти данные. Необходимы дополнительные исследования, доказывающие влияние состава КМ и её метаболитов на синтез ГПП-2.

Пептид YY

PYY – гормон, который секретируется L-клетками в подвздошной кишке и толстой кишке. К основным функциям PYY относят замедление опорожнения желудка, уменьшение секреции желудочного и кишечного сока. Кроме того, PYY активирует центр насыщения и ингибирует центр голода в гипоталамусе. Таким образом, эффект этого гормона проявляется в виде снижения чувства голода. Этот гормон является анорексигенным. PYY также ингибирует секрецию инсулина, воздействуя на специфический рецептор на бета-клетках ПЖЖ – рецептор Y1. Имеются данные, что PYY снижает инсулинорезистентность тканей [15, 32].

В настоящее время точный механизм, посредством которого КМ увеличивает синтез PYY не описан. Имеются данные, что КМ опосредует активацию экспрессии гена PYY через Toll-подобные рецепторы TLR-4, -5 и -9. Неизвестно все ли ЭЭК экспрессируют эти рецепторы, и ответственны ли эти рецепторы в синтезе других гормонов, таких как ГПП-1, ГИП и др. [15].

Также имеются данные о влиянии КЦЖК на секрецию PYY. Так, по данным исследования Freeland и соавт., при ректальном введении ацетата увеличивается секреция ГПП-1 и PYY в крови [33]. В исследовании Brooks L. и соавт., стимуляция GPR43 приводит не только к увеличению секреции PYY и ГПП-1, но и к увеличению количества клеток продуцирующих PYY на 87% [34]. При этом стимуляция GPR41 КЦЖК не приводит к секреции PYY и ГПП-1 [23, 34].

Влияние КЦЖК на синтез РYY также подтверждается рядом исследований, в которых повышенное потребление клетчатки (основной источник КЦЖК) связано с более высоким постпрандиальным уровнем РYY [35, 36].

Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид

Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) вырабатывается в ответ на пищевую нагрузку К-клетками в тонком кишечнике. Эффекты ГИП опосредуются через рецепторы ГИП, которые расположены на бета-клетках ПЖЖ, адипоцитах, в ЦНС. Подобно ГПП-1, ГИП вносит значительный вклад в постпрандиальную секрецию инсулина, участвует в пролиферации β -клеток ПЖЖ. Кроме этого, ГИП является адипогенным гормоном, так как он способствует поглощению липидов адипоцитами [32, 37].

По данным Lee и соавт., у мышей, получающих в качестве источника энергии мальтозу, отмечается повышение синтеза ГИП посредством связывания КЦЖК с GPR43. При связывании КЦЖК с GPR41 повышения концентрации в крови ГИП не наблюдается [38]. Это указывает на то, что только бутират и пропионат потенциально могут принимать участие в синтезе ГИП, так как бутират и пропионат имеют наибольшее сродство к GPR43. Ацетат взаимодействует в первую очередь с рецепторами GPR41, поэтому его связь с секрецией ГИП незначительна. В настоящее время имеется недостаточное количество данных, доказывающих вклад КМ и её метаболитов в регуляцию синтеза ГИП, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований.

Грелин

Грелин – это гормон, вырабатываемый А-клетками желудка. В низкой концентрации грелин также вырабатывается в тонкой кишке, ПЖЖ, в семенниках, почках, головном мозге. Грелин является эндогенным лигандом гормона роста типа 1а. Рецептор грелина экспрессируется в передней доле гипофиза, в дугообразном ядре гипоталамуса, черной субстанции мозга, в островках ПЖЖ, в щитовидной железе и надпочечниках. Грелин обладает мощным адипогенным эффектом: он проходит через гематоэнцефалический барьер и действует на ядра гипоталамуса, ответственные за повышение секреции AgRP (агути-подобного пептида) и торможение секреции POMC. Также повышенный уровень грелина способствует развитию тревоги и депрессии [32, 39].

Имеются данные, что уровень грелина в крови снижается при добавлении пребиотиков [40] или бутирата [16]. Механизм влияния КЦЖК на секрецию грелина на данный момент не описан.

Также имеются данные о влиянии состава КМ на синтез грелина. В исследовании María Isabel Queiro-Ortuño и соавт., проведенном на модели крыс-самцов породы Sprague Dawley, уровень грелина в сыворотке крови отрицательно коррелировал с количеством бактерий, относящихся к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и группе *Blautia coccoides*–*Eubacterium rectale* и положительно коррелировал с количеством представителей родов *Bacteroides* и *Prevotella* [41]. То, что колонизация кишечника *Bacteroides* и *Prevotella* ведет к увеличению синтеза

грелина, доказывает тот факт, что при повышенном потреблении конъюгированной линолевой кислоты, которая повышает количество *Bacteroides* и *Prevotella* в кишечнике, повышается уровень грелина у мышей в слизистой оболочке желудка [42]. Более того, имеются данные о том, что потребление капсаицина, алкалоида, содержащегося в стручковом перце, связано с увеличением соотношения *Firmicutes*/*Bacteroidetes*. Увеличение соотношения *Firmicutes*/*Bacteroidetes* ассоциировано со снижением уровня грелина в крови [43].

На данный момент отсутствуют доказательства прямой связи между составом КМ и концентрацией грелина в плазме крови. Тем не менее, вышеописанные данные указывают на необходимость проведения дальнейших исследований, оценивающих влияние состава КМ на синтез грелина в желудке.

Серотонин

Серотонин вырабатывается энтерохромаффинными клетками, расположенными по всей длине ЖКТ в ответ на механическое раздражение. Серотонин, действуя на свои рецепторы, способствует усилению перистальтики кишечника, влияет на секрецию слизи энтероцитами, опосредует барьерную функцию кишечника, активирует липолиз и глюконеогенез в печени [37, 44]. Кроме того, серотонин является сигнальной молекулой нервной системы [37]. То, что КМ принимает участие в секреции серотонина доказывает исследование Jessica Yano и соавт., в котором прием антибиотиков приводит к снижению секреции серотонина у мышей [45].

Считается, что синтез серотонина снижается под действием КЦЖК (ацетата и бутирата), которые подавляют экспрессию триптофан-гидролазы 1 (Trp1) [46]. Этот фермент присутствует в энтерохромаффинных клетках и опосредует синтез серотонина.

Имеются данные, что такие бактерии как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus* и др. обладают способностью вырабатывать серотонин, γ -аминомасляную кислоту, нейротрофический фактор мозга, дофамин и норэпинефрин [45, 47].

Холецистокинин

Холецистокинин – гормон, вырабатываемый I-клетками, локализованными преимущественно в верхней трети тонкой кишки. Холецистокинин синтезируется при потреблении жирной и белковой пищи. Данный гормон принимает непосредственное участие в регуляции аппетита, опорожнении желудка и перистальтике кишечника. Участвует в высвобождении желчных кислот и ферментов ПЖЖ, необходимых для переваривания белков и жиров [37].

На данный момент имеются единичные данные, описывающие влияние КЦЖК на повышение уровня холецистокинина в плазме крови [48]. Кроме того, имеются данные, опровергающие влияние КМ и её метаболитов на синтез этого гормона. Так, после проведения бариатрической операции пациентам с ожирением изменений в концентрации уровня холецистокинина в крови не отмечается даже на фоне снижения массы тела и выраженного изменения состава КМ [49]. Таким образом, для подтверждения влияния КМ на синтез холецистокинина необходимы дальнейшие исследования.

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА СИНТЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ

Инсулин

Инсулин – это гормон, секретирующийся β -клетками ПЖ. Секреция инсулина регулируется уровнем глюкозы в крови посредством положительной обратной связи: усиливается при тенденции к росту гликемии. Инсулин обеспечивает поступление глюкозы в клетки, стимулирует синтез гликогена, тормозит глюконеогенез, что способствует снижению уровня глюкозы в крови. Также инсулин стимулирует синтез липидов и белков, способствует окислению кетоновых тел в печени. Инсулин действует на другие гормоны: стимулирует секрецию соматотропина, пролактина, катехоламинов и др. и тормозит секрецию глюкагона, ГПП-1, PYY [50].

Несмотря на то что синтез инсулина опосредуется инкретиновыми гормонами, на образование которых влияет КМ и ее метаболиты, имеются данные о прямом влиянии КМ на секрецию инсулина.

β -Клетки ПЖЖ экспрессируют на своей мембране GPR43 и GPR41. Взаимодействие КЦЖК с этими рецепторами может как увеличивать, так и уменьшать синтез инсулина. Так, при взаимодействии КЦЖК (бутирата и пропионата) с GPR43, связанного с Gαq/11-субъединицей G-белка, происходит активация протеинкиназы C, что приводит к высвобождению ионов кальция из эндоплазматического ретикула. Повышение кальция в β -клетке способствует дегрануляции везикул и секреции инсулина. Кроме того, связывание КЦЖК как с GPR43, так и с GPR41 может приводить к снижению секреции инсулина. Скорее всего, это связано с Gαi/o-субъединицей G-белка, что приводит к ингибированию аденилатциклазы и снижению уровня цАМФ и кальция в клетке. Это приводит к снижению секреции инсулина β -клетками [51].

Считается, что связывание GPR43 с Gαq/11-субъединицей G-белка приводит к увеличению количества бета-клеток ПЖЖ. Связывание GPR41 с Gαi/o-субъединицей G-белка – не влияет на количество бета-клеток [51]. Так, в исследовании Medha Priyadarshini и соавт., повышение уровня КЦЖК у мышей было связано с увеличением экспрессии рецепторов GPR43 на мембране бета-клеток. Активация этого рецептора приводила к пролиферации β -клеток и секреции инсулина [52]. С другой стороны, отсутствие рецепторов GPR43 у крыс приводило к повышенной гибели бета-клеток [53, 54].

Отсутствие рецепторов GPR43 и GPR41 у мышей улучшает секрецию инсулина и толерантность к глюкозе, но не влияет на массу бета-клеток ПЖЖ [55]. Имеются данные, что ацетат ингибирует инкретин-опосредованную секрецию инсулина за счет связывания с рецептором GPR 41 [56]. Добавление бутирата к рациону питания приводит к инсулин-опосредованному снижению уровня глюкозы в крови, что объясняется связыванием бутирата преимущественно с рецептором GPR43 [57]. Так как на фоне полного отсутствия экспрессии GPR43 и GPR41 отмечается повышение уровня инсулина в крови, стоит предположить, что эффект GPR41 в обычных условиях доминирует над эффектом GPR43. Это приводит к ингибированию секреции инсулина. [51]. Однако эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

На данный момент отсутствуют какие-либо данные о влиянии КМ и ее метаболитов на синтез глюкагона, несмотря на то, что рецепторы GPR43 и GPR41 экспрессируются на α -клетках ПЖ.

Лептин

Лептин – это гормон, вырабатываемый адипоцитами. Лептин снижает аппетит и чувство голода за счет того, что он стимулирует секрецию анорексигенных гормонов в ядрах гипоталамуса и блокирует центр голода [32].

Действие КМ на секрецию лептина связано с синтезом активных метаболитов. По данным Zaibi и соавт., повышенные уровни пропионата и ацетата способствуют увеличению концентрации лептина в крови у мышей. При этом действие этих КЦЖК осуществляется посредством связывания с GPR43, которые имеются на адипоцитах. При стимуляции КЦЖК GPR41 синтез лептина не увеличивается [58].

Также имеются данные, подтверждающие роль состава КМ на синтез лептина. Так, в исследовании Queiro-Ortuño и соавт., была выявлена положительная корреляция уровня лептина с количеством *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в кишечнике и отрицательная корреляция уровня лептина с количеством бактерий из родов *Clostridium*, *Bacteroides* и *Prevotella* [41]. Однако в связи с недостаточным количеством данных, необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие влияние состава КМ и её метаболитов на синтез лептина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент накоплено достаточно данных, доказывающих тот факт, что КМ является «эндокринным органом». Большинство активных метаболитов КМ (индол, КЦЖК, H_2S) участвуют в активации синтеза гормонов ЭЭК, адипоцитами, клетками желудка, ПЖЖ. Более того, имеются данные, указывающие на то, что сами бактерии синтезируют ряд гормонов. Однако большинство исследований проведено на животных или на малой выборке пациентов. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы подтвердить влияние КМ и её активных метаболитов на секрецию гормонов, выявить и изучить гены, рецепторы, ферменты, которые активируются посредством КМ, определить последовательность молекулярных реакций, участвующих в активации ЭЭК кишечника и клеток периферических органов, участвующих в синтезе гормонов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. К.Г. Лобанова – поиск и анализ данных литературы, написание статьи; О.Ш. Ойноткинова – поиск и анализ данных литературы, написание статьи; Т.Ю. Демидова – анализ данных литературы, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной новизны статьи. 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

- Hugon P, Dufour JC, Colson P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2015 Oct;15(10):1211-1219. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00293-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00293-5). Epub 2015 Aug 23.
- Jazani N, Savoj J, Lustgarten M, Lau W, Vaziri N. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease. *Diseases*. 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases7010021>
- Qin J, Li R, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Ulker I, Yildiran H. The effects of bariatric surgery on gut microbiota in patients with obesity: a review of the literature. *Biosci Microbiota Food Health*. 2019;38(1):3-9. doi: <https://doi.org/10.12938/bmfmh.18-018>
- O'Hara A, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006 Jul;7(7): 688-693. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
- Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Feb;15(1):73-78. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73>
- Stappenbeck T, Hooper L, Gordon J. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 26;99(24):15451-15455. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.202604299>
- Kelly J, Kennedy P, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392>
- Jakobsson H, Rodrigues-Pineiro A, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep*. 2015;16(2):164-177. doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201439263>
- Geirnaert A, Calatayud M, Grootaert C, et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Sci Rep*. 2017;7(1):11450. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11734-8>
- Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway. Koval M, ed. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179586. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179586>
- Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-Like Receptor 2 Pathway Establishes Colonization by a Commensal of the Human Microbiota. Koval M, ed. *Science (80-)*. 2011;332(6032):974-977. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1206095>
- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis. Koval M, ed. *Cell Metab*. 2016;24(1):151-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.013>
- Mithieux G, Gautier-Stein A. Intestinal glucose metabolism revisited. Koval M, ed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):295-301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2014.04.008>
- Mihai Covasa, Richard W. Stephens, et al. Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 82. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00082>
- Lin HV, Frassetto A, et al. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(4):e35240. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>
- Céline Gérard and Hubert Vidal. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:29. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00029>
- Tolhurst G, Heffron H, et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012 Feb;61(2):364-371. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- Wang A, Gu Z, Heid B, et al. Identification and characterization of the bovine G protein-coupled receptor GPR41 and GPR43 genes. *J Dairy Sci*. 2009 Jun;92(6):2696-705. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2037>
- Zhanguo Gao, Jun Yin, et al. Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1509-1517. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
- Yadav H, Lee J-H, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial Metabolic Effects of a Probiotic via Butyrate-Induced GLP-1 Hormone Secretion. *J Biol Chem*. 2013;288(35):25088-25097. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.452516>
- Psichas A, Sleeth ML, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Mar;39(3):424-429. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.153>
- Christiansen CB, Gabe MB, Svendsen B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Jul 1;315(1):G53-G65. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00346.2017>
- Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology*. 2017 Oct 1;158(10):3416-3425. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00391>
- Catalin Chimere, Edward Emery, et al. Bacterial Metabolite Indole Modulates Incretin Secretion from Intestinal Enteroendocrine L Cells. *Cell Rep*. 2014 Nov 20;9(4):1202-1208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.032>
- Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of Lactobacillus reuteri improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1827-34. doi: <https://doi.org/10.2337/dc.14-2690>
- Paul M. Ryan, Elaine Patterson, et al. Recombinant Incretin-Secreting Microbe Improves Metabolic Dysfunction in High-Fat Diet Fed Rodents. *Sci Rep*. 2017;7:13523. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14010-x>
- Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell Metab*. 2017;25(5):1075-1090.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.013>
- Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12762>
- Rowland KJ, Brubaker PL. The «cryptic» mechanism of action of glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Jul;301(1):G1-8. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00039.2011>
- Cani PD, Possemiers S, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009 Aug; 58(8): 1091-1103. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886>
- Загоскин П.П., Загоскина И.П., Савельева Н.А., Ляляев В.А. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор). – СТМ, 2014. – Т. 6. – №3. – С. 104-117. eLIBRARY ID: 21810663. УДК: 616.39-056.52-08. [Zagoskin PP, Zagorskina I.P., Savelieva N.A., Lyalyaev V.A. Modern Approaches to the Problem of Body Weight Regulation (Review). *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2014;6(3):104-117. (in Russ.) eLIBRARY ID: 21810663]
- Freeland KR, Wolever TM. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *Br J Nutr*. 2010 Feb;103(3):460-6. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114509991863>
- Brooks L, Viardot A, Tsakmaki A, et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. *Mol Metab*. 2017;6(1):48-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.011>
- Cani PD, Lecourt E, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1236-43. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28095>
- Cani PD. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jul;18 Suppl 4:S0-3. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03866.x>
- Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release. *Front Physiol*. 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00428>
- Lee EY, Zhang X, Miyamoto J, et al. Gut carbohydrate inhibits GIP secretion via a microbiota/SCFA/FFAR3 pathway. *J Endocrinol*. 2018 Dec 1;239(3):267-276. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0241>

39. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
40. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr*. 2004 Sep;92(3):521-6. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn20041225>
41. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, et al. Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels. *PLoS One*. 2013;8(5):e65465. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065465>
42. Chaplin A, Parra P, Serra F, Palou A. Conjugated Linoleic Acid Supplementation under a High-Fat Diet Modulates Stomach Protein Expression and Intestinal Microbiota in Adult Mice. Alemany M, ed. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125091. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125091>
43. Kang C, Zhang Y, Zhu X, et al. Healthy Subjects Differentially Respond to Dietary Capsaicin Correlating with Specific Gut Enterotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4681-4689. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2786>
44. Lund ML, Egerod KL, Engelstoft MS, et al. Enterochromaffin 5-HT cells - A major target for GLP-1 and gut microbial metabolites. *Mol Metab*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.03.004>
45. Jessica M. Yano, Kristie Yu, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015. Apr 9;161(2):264-276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
46. Reigstad CS, Salmonson CE, III JFR, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015;29(4):1395-1403. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>
47. Hata T, Asano Y, Yoshihara K, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. Tache Y, ed. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180745. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180745>
48. Sileikiene V, Mosenthin R, Bauer E, et al. Effect of ileal infusion of short-chain fatty acids on pancreatic prandial secretion and gastrointestinal hormones in pigs. *Pancreas*. 2008;37(2):196-202. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816386f4>
49. Federico A, Dallio M, Tolone S, et al. Gastrointestinal Hormones, Intestinal Microbiota and Metabolic Homeostasis in Obese Patients: Effect of Bariatric Surgery. *In Vivo*. 2016;30(3):321-30.
50. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты. Справочник. — Санкт-Петербург, 2012. — С. 69-72. [Verin VK, Ivanov VV. Hormones and their effects. Reference guide. Saint-Petersburg, 2012:69-72 (in Russ.).]
51. Liu J-L, Segovia I, Yuan X-L, Gao Z. Controversial Roles of Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) on Pancreatic β -Cell Growth and Insulin Secretion. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):910. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21030910>
52. Priyadarshini M, Wicksteed B, Schiltz GE, Gilchrist A, Layden BT. SCFA Receptors in Pancreatic β Cells: Novel Diabetes Targets? *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(9):653-664. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.011>
53. Villa SR, Priyadarshini M, Fuller MH, et al. Loss of Free Fatty Acid Receptor 2 leads to impaired islet mass and beta cell survival. *Sci Rep*. 2016;6(1):28159. doi: <https://doi.org/10.1038/srep28159>
54. McNelis JC, Lee YS, Mayoral R, et al. GPR43 Potentiates β -Cell Function in Obesity. *Diabetes*. 2015;64(9):3203-3217. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1938>
55. Tang C, Ahmed K, Gille A, et al. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2015;21(2):173-177. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3779>
56. Yamashita H, Fujisawa K, Ito E, et al. Improvement of Obesity and Glucose Tolerance by Acetate in Type 2 Diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(5):1236-1243. doi: <https://doi.org/10.1271/bbb.60668>
57. Zhang L, Du J, Yano N, et al. Sodium Butyrate Protects Against High Fat Diet-Induced Cardiac Dysfunction and Metabolic Disorders in Type II Diabetic Mice. *J Cell Biochem*. 2017;118(8):2395-2408. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.25902>
58. Zaibi MS, Stocker CJ, O'Dowd J, et al. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS Lett*. 2010;584(11):2381-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.027>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Лобанова Кристина Геннадьевна [Kristina G. Lobanova, MD];** адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>; eLibrary SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Ойноткинова Ольга Шонкоровна, д.м.н., профессор [Olga S. Oynotkina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9856-843>; SPIN-код: 7783-6965; e-mail: olga-oynotkina@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Д.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 299–306. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12457>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Lobanova KG, Oynotkina OS. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):299–306. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12457>

ЦЕРАМИДЫ: ФОКУС НА ОЖИРЕНИЕ

© Ю.А. Дылева*, О.В. Груздева, Е.В. Белик

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Общеизвестно, что ожирение повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Патологическое увеличение массы жировой ткани приводит к нарушению контроля накопления липидов на молекулярном уровне, аномальному метаболизму липидов с образованием метаболитов, являющихся критическими для развития данных патологий на фоне ожирения. Одними из таких метаболитов являются церамиды. Церамиды выполняют множество физиологических функций, однако в патологических условиях индуцируют инсулинорезистентность, разобщают клеточное дыхание и фосфорилирование, активируют апоптоз клеток и играют важную роль в индукции дисфункции жировой ткани. Изменение биосинтеза церамидов посредством дисрегуляции ключевых ферментов приводит к образованию и накоплению церамидов, которые блокируют передачу сигналов инсулина и индуцируют воспаление жировой ткани.

В этом обзоре освещены метаболизм церамидов, причины их эктопического отложения в тканях при ожирении, а также потенциальные внутриклеточные сигнальные пути, модулирующие активность церамидов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: церамид; сфинголипиды; ожирение.

CERAMIDES: FOCUS ON OBESITY

© Yulia A. Dyleva*, Olga V. Gruzdeva, Ekaterina V. Belik

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

It is generally known that obesity increases the risk of developing cardiovascular disease. A pathological increase in the mass of adipose tissue leads to a violation of the control of lipid accumulation at the molecular level, abnormal lipid metabolism with the formation of metabolites, which are critical for the development of these pathologies against the background of obesity. Ceramides are one of these metabolites. Ceramides perform many physiological functions, but under pathological conditions they induce insulin resistance, uncouple cellular respiration and phosphorylation, activate cell apoptosis, and play an important role in the induction of adipose tissue dysfunction. Altering ceramide biosynthesis through dysregulation of key enzymes leads to the formation and accumulation of ceramides, which block insulin signaling and induce adipose tissue inflammation.

This review highlights the metabolism of ceramides, the reasons for their ectopic deposition in tissues in obesity, as well as potential intracellular signaling pathways that modulate ceramide activity.

KEYWORDS: ceramide; sphingolipids; obesity.

ОБОСНОВАНИЕ

Церамиды – биологически активные липиды, члены семейства сфинголипидов, состоящие из длинноцепочечного сфингозинового основания (сфингозин, фитосфингозин, дигидросфингозин и 6-гидроксисфингозин) и амид-связанной жирной кислоты. Церамиды входят в состав клеточных мембран; играют важную роль в клетке в качестве сигнальной молекулы; участвуют в клеточной дифференцировке, пролиферации и апоптозе [1]. В тоже время, абберантное накопление церамидов в клетках является критическим по отношению к гомеостазу, как на клеточном уровне, так и для организма в целом. В результате инициируется множество патологических процессов, активно вовлеченных в патогенез ожирения. Хорошо известно, что в физиологических условиях адипоциты обладают

способностью накапливать энергию в форме триглицеридов. Уникальные особенности этих клеток позволяют им служить центром энергетического баланса организма. Помимо хранения энергии, адипоциты активно вовлекаются в регуляцию этого процесса, поскольку секретируют множество биологически активных молекул – адипокинов, обладающих регуляторной активностью [2].

Нарушения в системе энергообмена жировой ткани и неспособность адипоцитов депонировать питательные вещества, приводит к эктопическому накоплению метаболитов липидного обмена – длинноцепочечного ацил-КоА, ацилкарнитина, диацилглицерина и церамидов в периферических тканях (в том числе в сердце и сосудистой сети), инициирующих множество патологических процессов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [3].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Поиск источников литературы по теме литературного обзора осуществлен в базах данных Medline (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), в полнотекстовой базе журналов издательства Wiley на платформе Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>) и издательства Elsevier (<https://www.sciencedirect.com/>), научной электронной библиотеке (elibrary.ru). В рассмотрение включались следующие обзорные и исследовательские статьи: обзорные статьи, метаанализы, рандомизированные и нерандомизированные контролируемые экспериментальные и клинические исследования. Ключевыми словами на русском языке в поиске являлись: ожирение, ожирение, церамиды, синтез церамидов, адипокины в адипоцитах, церамиды в адипоцитах, церамиды в жировой ткани. Ключевыми словами на английском языке: obesity, ceramides, synthesis of ceramides, de novo synthesis of ceramides, insulin resistance, apoptosis, adipokines, adiponectin, fibroblast growth factor. Для повышения специфичности и ограничения чувствительности поиска использовался оператор «AND». Поиск также проводился по спискам литературы анализируемых статей.

СИНТЕЗ ЦЕРАМИДОВ

Хорошо охарактеризованы 3 пути синтеза церамидов (рис. 1): сфингомиелиназный путь, путь рециклинга/«спасения» и путь *de novo* [4, 5].

1) Сфингомиелиназный путь, заключается в гидролизе сфингомиелина (СМ) кислой сфингомиелиназой (SMase) в нескольких клеточных компартментах, таких как плазматическая мембрана, лизосомы, комплекс Гольджи, митохондрии. Существует три типа сфингомиелиназ: магний-зависимая кислая сфингомиелиназа, магнийзависимая нейтральная сфингомиелиназа и щелочная сфингомиелиназа. Они отличаются оптимальным значением pH, молекулярной массой и зависимостью от двухвалентных ионов.

2) Путь рециклинга/«спасения» – наименее изученный, встречается в лизосомах и эндосомах. Сложные сфинголипиды, такие как сфингомиелин и глико-сфинголипиды, подвергаются ферментативному расщеплению до церамида под действием кислой SMase и кислой β -глюкозидазы в пределах клеточных компартментов. Церамид превращается в сфингозин через кислую церамидазу (АЦ). Сфингозин может повторно поступать в цитозоль и использоваться для ресинтеза церамида с помощью ЦС (рис. 1).

3) Путь *de novo* реализуется в эндоплазматическом ретикулеуме (ЭР) и является основным источником церамидов в клетке. Под действием серин-пальмитоилтрансферазы (СПТ) серин и пальмитоил-КоА преобразуется в 3-кетосфинганин, который восстанавливается 3-кетосфинганин-редуктазой с образованием сфинганина, субстрата для церамидсинтазы (ЦС). Дигидроцерамидсинтаза катализирует ацилирование сфинганина с образованием дигидроцерамида. Дигидроцерамид под действием дигидроцерамид-десатуразы (ДЦД) подвергается реакции десатурации с образованием двойной связи в позициях 4,5 углеродной цепи, продуктом этой реакции является церамид.

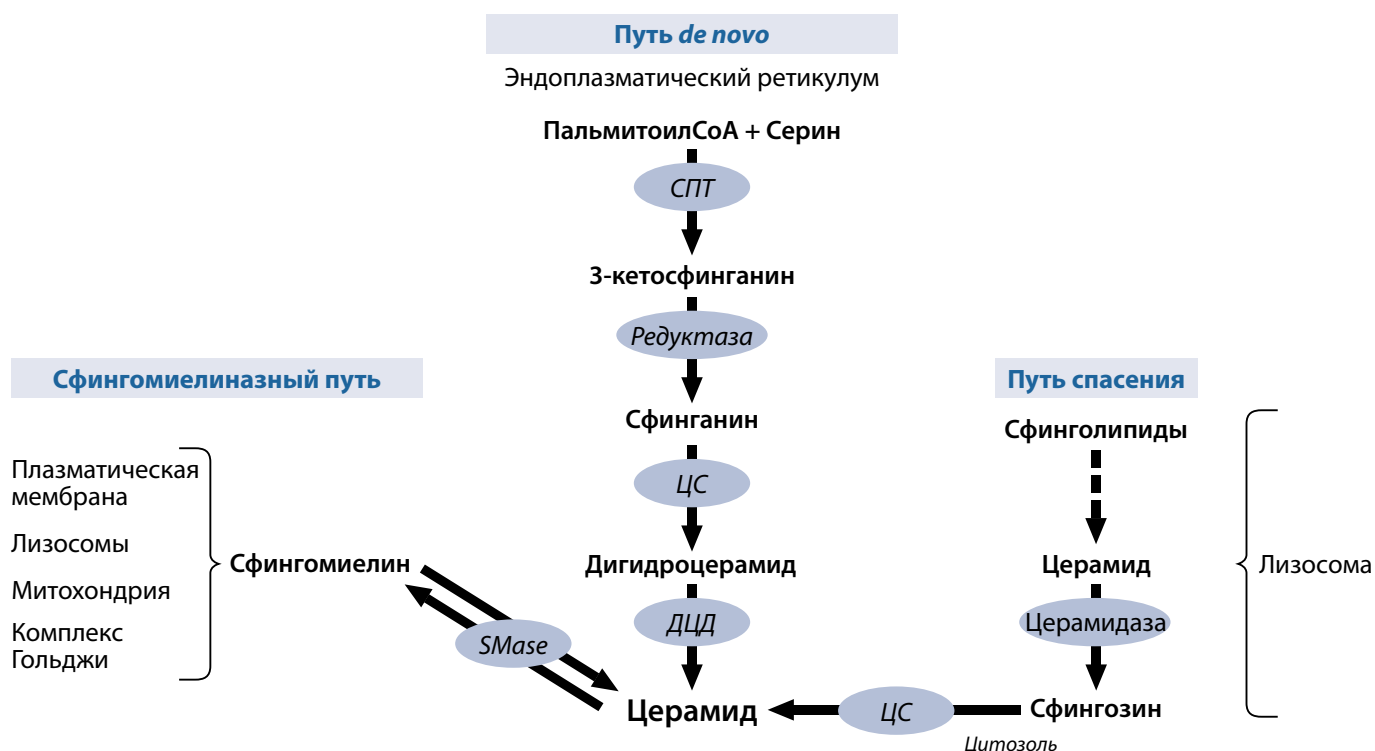


Рисунок 1. Синтез церамидов

Примечание. На рисунке представлены три основных пути синтеза церамида. Церамиды могут быть получены в результате гидролиза сфингомиелина плазматической мембраны с помощью сфингомиелиназы (SMase); посредством биосинтеза *de novo* в эндоплазматическом ретикулеуме, который инициируется с помощью серин-пальмитоилтрансферазы (СПТ) путем превращения пальмитоил-КоА и серина в 3-кетосфинганин, который затем подвергается серии реакций, в результате чего образуется церамид. Сложные сфинголипиды могут также разлагаться с помощью различных ферментов, присутствующих в кислых лизосомах, обратно в церамид, который затем превращается в сфингозин под действием кислой церамидазы, и этот сфингозин может повторно поступать в цитозоль и рециркулировать в церамид через церамидсинтазу (ЦС).

Ниже приведена краткая характеристика основных ферментов этого пути.

СЕРИНПАЛЬМИТИЛТРАНСФЕРАЗА

Серинпальмитилтрансфераза (СПТ) представляет собой гетеродимер, который состоит из двух мономерных субъединиц – длинных цепей 1 и 2 (LCB1/2), кодируемых отдельными генами. Активный сайт субъединицы LCB2 содержит лизин и другие каталитические аминокислотные остатки, которые отсутствуют в субъединице LCB1, не участвует в катализе, но необходимы для синтеза и стабильности фермента [6].

Несколькими исследовательскими группами была изучена гипотеза о том, что активный биосинтез керамидов *de novo* участвует в патогенезе ожирения и метаболического синдрома [7]. Лечение грызунов, страдающих генетически обусловленным ожирением (Ob/ob) и ожирением, спровоцированным высоко жировой диетой миорицином, специфическим ингибитором СПТ, снижало уровень циркулирующих керамидов, стеатоз печени, вес и инсулинорезистентность (ИР). Несмотря на то, что блок синтеза керамидов на уровне СПТ представляется многообещающей стратегией лечения метаболического синдрома, полное ингибирование синтеза керамида может оказывать патологическое воздействие на клетку. Так СПТ необходимы для нормальной функции клеточной мембраны и участия в различных внутриклеточных сигнальных путях.

ЦЕРАМИДСИНТАЗА

Известны 6 керамидсинтаз млекопитающих (ЦС1-6). Они кодифицированы 6 генами, также называемыми *Lass* из-за их гомологии с геном «долголетия» *LAG1*, впервые идентифицированном у дрожжей. *Lass1-6* гены расположены в разных хромосомах, а их белковые продукты представляют собой интегральные мембранные белки, расположенные в ЭР [8]. На ЦС-дефицитных мышах продемонстрировано, что метаболиты, полученные в ходе химических реакций разных ЦС, могут оказывать широкий спектр функциональных и тканеспецифических эффектов. Так, например, керамид С18:0, синтезированный ЦС1, необходим для развития мозжечка, керамиды С22:0–24:0, синтезированные ЦС2, регулируют функцию печени, а ЦС3-зависимые керамиды > С24:0 имеют решающее значение для поддержания функции кожного барьера [9].

У нокаутированных мышей по генам ЦС1-5 эти ферменты являются не только модуляторами длинных цепей в синтезе керамидов, но также контролируют уровень других биологически активных фосфолипидов (ФСЛ), которые имеют различные функции в разных тканях. Кроме того показано, что ЦС5 и -6 играют ключевую роль в развитии ожирения [10]. Необходимы дальнейшие исследования для более полного понимания роли каждой ЦС для выявления наиболее токсичных керамидов, играющих ключевую роль в ожирении, ИР и разработки специфических фармакологических ингибиторов ЦС.

ДИГИДРОЦЕРАМИД-ДЕСАТУРАЗА

В последнее время в зоне интереса находятся дигидроцерамиды. Дигидроцерамид-десатураза облегчает

последнюю стадию синтеза *de novo* церамида, путем добавления 4,5-транс-двойной связи к сфингоидному остову дигидроцерамида. Ферментативная активность дигидроцерамид-десатуразы была описана в микросомах печени крысы [11]. Известно две изоформы фермента дигидроцерамид-десатуразы (ДЦД-1 и -2), локализованные на цитозольной поверхности ЭР. Фермент кодируется геном *DEGS* [12].

При ожирении возникает дисбаланс между дигидроцерамидами и церамидами, а уровень дигидроцерамидов в плазме крови сильнее коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), чем церамиды [13]. В исследованиях, проведенных с фармакологическим ингибитором ДЦД-1 фенретинидом, показано, что ингибирование этого фермента может быть новой стратегией предотвращения и уменьшения степени резистентности к инсулину и ожирения [14].

ЦЕРАМИДЫ И ОЖИРЕНИЕ

Все больше появляется данных подтверждающих роль керамидов в патогенезе метаболических нарушений, вызванных ожирением через активацию воспаления, апоптоза, активных форм кислорода (АФК), «стресса» ЭР и аутофагии.

Церамиды совместно с жирными кислотами (ЖК), различными изоформами протеинкиназы С (ПКС), провоспалительными цитокинами активируют C-Jun N-терминальную киназу (JNK), транскрипционный ядерный фактор каппа-b (NF-kB), рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE) и Toll-подобные рецепторы (TLR), вызывая активацию воспаления и резистентность к инсулину при ожирении [8]. Церамиды и аналог сфингозина FTY720 могут активировать серин/треонинфосфатазу 2A (PP2A) посредством прямого связывания с его ингибитором SET/I2PP2A, высвобождая и реактивируя PP2 [15]. Церамид-опосредованная активация PP2A дефосфорилирует серин/треонинкиназу (известную как протеинкиназа B или Akt), ингибируя передачу сигналов инсулина. Кроме того, церамиды могут активировать изофермент ПКСζ [16]. Таким образом, церамиды способны блокировать путь PKB/Akt, приводящий к ИР. Напротив, инсулин-сенситизирующий гормон адипонектин стимулирует активность церамидазы, которая усиливает катаболизм керамидов, что снижает резистентность тканей к инсулину, воспаление и апоптоз [17]. Кроме того, церамиды оказывают влияние на проницаемость мембран, ингибируют промежуточные звенья электронной транспортной цепи и стимулируют окислительный стресс. Было показано, что как короткоцепочечные, так и длинноцепочечные церамиды увеличивают выработку АФК в митохондриях сердца и печени крыс. Более того, церамиды являются как причиной, так и эффектором стресса ЭР [18]. Известно так же, что церамиды – медиаторы передачи сигналов грелина и лептина в гипоталамусе и высокий уровень керамидов повышает аппетит и массу тела [19].

НАКОПЛЕНИЕ ЦЕРАМИДОВ В ТКАНЯХ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Одним из самых простых объяснений, почему содержание керамидов повышается в периферических тканях в ответ на ожирение, является повышенная доступность

двух необходимых субстратов для синтеза керамидов *de novo*. На сегодняшний день ясно, что различные механизмы действуют в унисон, приводя к увеличению синтеза внутриклеточного керамидов. Исследования Holland et al. и Velloso et al. продемонстрировали, что хроническое воспаление, связанное с ожирением, приводит к увеличению накопления керамидов в печени и скелетных мышцах, но подобного эффекта не наблюдалось у мышей дефицитных по TLR4, критическому фактору, участвующему в активации воспалительного ответа [20, 21]. Кроме того, эти авторы продемонстрировали, что обработка миотрубок C2C12 липополисахаридом (ЛПС), эндотоксином, который индуцирует выраженный иммунный ответ, также увеличивает содержание внутриклеточного керамидов [20]. Это исследование связало две основные гипотезы, объясняющие вызванную ожирением резистентность к инсулину, избыточное содержание липидов, воспаление и увеличение уровня внутриклеточных керамидов. Насыщенные жирные кислоты действуют как лиганды для TLR4, индуцируя воспалительный ответ и увеличивая экспрессию генов ферментов, участвующих в синтезе керамидов *de novo* (например, СРТ, ДЦД и ЦС).

Ранее эти авторы показали, что адипонектин регулирует уровень тканевых керамидов [22]. Так же показано, что рецептор адипонектина связан с активностью керамидазы. Индуцированная рецептором активация керамидазы и последующее снижение уровня керамидов в тканях способствует плейотропному метаболическому действию адипонектина при ожирении [22]. Лечение адипонектином приводит к значительному улучшению гомеостаза глюкозы на экспериментальных моделях ожирения [23]. Таким образом, снижение уровня циркулирующего адипонектина при ожирении приводит к накоплению тканевого керамидов за счет снижения активности керамидазы, опосредованного рецептором адипонектина. Воспаление, связанное с ожирением, также способствует накоплению керамидов за счет активации пути гидролиза сфингомиелина, поскольку воспалительные цитокины, которые часто повышены в крови у тучных лиц с ИР, и сверхэкспрессия TLR4 повышают активность SMase [24, 25].

На генетических моделях ожирения и диабета выявили заметное увеличение как экспрессии мРНК СРТ, так и активности СРТ. Аналогично, экспрессия мРНК СРТ увеличена в подкожной жировой ткани (ПЖТ) мышей *ob/ob* и множественных изоформ ЦС в печени мышей, находящихся на высокожировой диете от 4 до 20 недель [26]. В то же время у крыс не было обнаружено взаимосвязи между высокожировой диетой и уровнем экспрессии мРНК СРТ и ЦС-1 [27]. Увеличение поглощения керамидов тканями, по-видимому, не способствует их накоплению в тканях, так как инфузия липидов в течение 6 часов у худых или страдающих ожирением субъектов увеличивала уровень циркулирующих керамидов, но не влияла на фактическое содержание керамидов в ткани [28].

КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕРАМИДОВ

Накопление различных видов керамидов в тканях на фоне ожирения приводит к активации ряда различных сигнальных путей, многие из которых оказывают патологическое влияние на функциональную активность

клеток и, таким образом, предположительно являются ключевыми участниками, метаболических нарушений, связанных с ожирением.

РОЛЬ ЦЕРАМИДОВ В ПЕРЕДАЧЕ СИГНАЛОВ ИНСУЛИНА И МЕТАБОЛИЗМЕ ГЛЮКОЗЫ

Исследования биоптатов скелетных мышц лиц с ожирением в сочетании с ИР, и здоровых субъектов показали, что ожирение ассоциировалось с повышенным содержанием керамидов по сравнению с нормой [5].

Ранние исследования ИР в жировой ткани показали, что фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), экспрессия которого повышается в жировой ткани при ожирении, способен индуцировать резистентность к инсулину, ослабляя передачу сигналов инсулина на уровне рецептора инсулина и подавляя экспрессию транспортера глюкозы, чувствительного к инсулину GLUT4 [29]. Механизм, с помощью которого TNF-α вызывает эти эффекты, неясен. В 1996 году Long et al. продемонстрировали, что TNF-α опосредует биосинтез керамидов через сфингомиелиновый путь в адипоцитах 3T3-L1 [30]. Результирующее повышение уровня внутриклеточного керамидов сопровождается снижением содержания мРНК *GLUT4* на 60%. Кроме того, обработка адипоцитов 3T3-L1 C8-керамидом также снижает содержание мРНК *GLUT4*, подтверждая тем самым, что в данной клетке существует путь передачи сигнала, иницируемый керамидами, который опосредует роль TNF-α в регуляции экспрессии *GLUT4* [30]. Исследования на 3T3-L1 адипоцитах показали, что TNF-α участвует в ИР посредством увеличения сфинголипидного ганглиозида GM3, который может ослаблять передачу сигналов инсулина на уровне рецептора инсулина [31]. В 2007 году Kolak et al. показали, что у лиц с ожирением и стеатозом печени были повышены маркеры воспаления, уровень керамидов и сфингомиелиназная активность в жировой ткани по сравнению с лицами без стеатоза печени [32].

Другими исследователями продемонстрировано, что увеличение внутриклеточного содержания керамидов нарушает метаболизм глюкозы, главным образом, путем ингибирования Akt [33], которая необходима для передачи сигналов инсулина. Накопление керамидов в тканях блокирует активацию пути Akt через два идентифицированных механизма. Первый механизм включает в себя керамид-индуцированное дефосфорилирование Akt на сайтах фосфорилирования Ser473 и Thr308, посредством активации протеинфосфатазы 2A (PP2A). Согласно второму механизму керамид блокирует транслокацию Akt и последующую активацию благодаря ингибирующему фосфорилированию Akt по Thr34 посредством атипичной PKC [5, 34]. PKC-индуцированное фосфорилирование Akt влияет на способность Akt связываться/активироваться вышестоящими киназами [35]. Преобладающий механизм индуцированного керамидами ингибирования передачи сигналов Akt и инсулина зависит от типа клеток. Так, Hajduch et al. продемонстрировали, что ассоциация PKC-Akt является доминирующим керамид-индуцированным механизмом ингибирования Akt в микродоменах, обогащенных мембранными белками рецептор-независимого эндоцитоза кавеолинами,

который опосредуется частично через ПКС, непосредственно взаимодействующей с кавеолоном. Кроме того, способность церамида ингибировать Akt ослаблена в адипоцитах, дефицитных по кавеолину-1 [36]. В целом, активация Akt приводит к транслокации (GLUT4) на плазматическую мембрану, что представляет собой механизм, посредством которого накопление церамидов в тканях ингибирует метаболизм глюкозы, стимулируемый инсулином, опосредуя гипергликемию и ИР. Таким образом, жировая ткань играет немаловажную роль во взаимосвязи сфинголипидов, воспаления и ИР.

РОЛЬ ЦЕРАМИДОВ В МИТОХОНДРИАЛЬНОМ ОКИСЛЕНИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Было показано, что церамид С16:0 повышен при ожирении, сахарном диабете и является ключевым патологическим регулятором чувствительности к инсулину и окисления жирных кислот при ожирении [37]. Однако, механизм такого действия церамида не ясен. Имеются данные об увеличении содержания С16:0 в ПЖТ человека, причем, у женщин он отрицательно коррелировал с адипонектином [38]. Кроме того, анализ липидов ПЖТ и эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) у пациентов с ожирением и без ожирения, без диабета также показал изменения уровня церамида С16:0. В ПЖТ содержание церамида С16:0 было выше у пациентов с ожирением и диабетом, чем у здоровых лиц. В ЭЖТ церамид С16:0 был значительно выше у пациентов без диабета, но с ожирением. В ПЖТ так же была обнаружена положительная корреляция со значением индекса НОМА-IR [39]. Эти исследования убедительно показывают роль С16:0 в ожирении и диабете.

Связь между С16:0 церамидом и окислением ЖК при ожирении

В исследованиях Turpin et al. и Raichur et al. определили церамид С16:0 в качестве ключевого церамида, блокирующего чувствительность к инсулину и окисление ЖК. Церамид С16:0 *de novo* синтезируется ЦС-6 в ЭР [40]. Исследователи выявили повышенную экспрессию ЦС-6 в жировой ткани у лиц с ожирением, которая положительно коррелировала с ИМТ, количеством жировой ткани в организме, гипергликемией и ИР. Такая же картина наблюдалась у мышей на высокожировой диете [37]. Исследователями было показано высокое содержание церамида С16:0 и С18:0 у лиц с ожирением и мышей, и напротив, мыши с низким содержанием церамида С16:0 в печени и жировой ткани были не подвержены ожирению, индуцированному высокожировой диетой. ЦС-2 является доминирующей печеночной изоформой ЦС и преимущественно образует церамиды с очень длинной цепью (С22:0, С24:0, С24:1). Кроме того, избыточная экспрессия ЦС-6 в первичных гепатоцитах может воспроизводить фенотип ЦС-2, что повышает уровень церамида С16:0 и блокирует передачу инсулинового сигнала. Эти результаты показывают, что активация экспрессии ЦС-6 и последующее увеличение специфических ацильных цепей церамидов являются центральным механизмом, способствующим ожирению. ЦС-6 является новой терапевтической мишенью в борьбе с ожирением. Однако данные Gosejacob et al. демонстрируют, что ЦС-5 также повышает синтез

церамида С16:0 в белой жировой ткани (БЖТ), скелетных мышцах, печени и селезенке [10]. У мышей с дефицитом ЦС-5 наблюдается снижение веса, увеличивается толерантность к глюкозе и уменьшается воспаление в БЖТ. Показано, что церамид С16:0 разобщает β -окисление ЖК посредством инактивации ферментных комплексов II и IV ЭПР, что способствует образованию АФК [41].

Окислительный стресс на фоне ожирения инактивирует множество ферментов. Исследование на клетках линии HeLa показало, что карнитин-пальмитоилтрансфераза-1 (СПТ1) является одним из ферментов, ингибируемых окислительным стрессом. В исследовании Setoyama D. были изучены различные субстраты, подвергшиеся действию H_2O_2 и других АФК и показано, что СПТ1 была основной мишенью для окислительной инактивации. Активность СПТ1 может быть восстановлена путем добавления каталазы в клетки. Таким образом, АФК обеспечивают обратимое ингибирование СПТ1 [42]. Это исследование раскрывает уникальную связь между окислительным стрессом и инактивацией СПТ1. При ожирении это может объяснять снижение активности окисления ЖК. При ожирении так же увеличивается уровень насыщенных ЖК и ЦС-6, что приводит к накоплению церамида С16:0, вызывая дисфункцию ЭПР и генерацию АФК. Затем АФК инактивируют СПТ1, уменьшая окисление ЖК и, как следствие, способствуя накоплению липидов в клетках.

В исследовании с участием лиц с ожирением, выполняющих регулярно тренировки на выносливость, показано, что уровень церамида С16:0 снижается после физических нагрузок в сочетании с повышением активности СПТ1 и АФК в мышцах, что приводило к улучшению толерантности к глюкозе [43]. К сожалению, модификация образа жизни пациента как способ лечения ожирения влечет за собой долгосрочные обязательства пациентов, которые они не всегда готовы соблюдать.

Одной из стратегий, которая может имитировать тренировки, является усиление окисления ЖК посредством сверхэкспрессии СПТ1. Данный подход был исследован на нескольких клеточных моделях и животных для успешного лечения ожирения. При применении некоторых из них показано снижение общего содержания церамидов [44]. В исследовании *in vitro* усиление окисления ЖК в клетках скелетных мышц защищало их от вызванной пальмитатом липотоксичности и ИР, что коррелировало с уменьшением общего содержания церамидов и, в частности, церамида С16:0 [45]. Это исследование подтверждает идею о том, что усиление β -окисления посредством сверхэкспрессии СПТ1 может быть успешной тактикой снижения уровня церамида С16:0 и блокирования его патологического воздействия на метаболизм клеток при ожирении.

Вместе с тем, церамид С16:0 выполняет функции независимые от окисления ЖК. Ожирение связано с активацией передачи сигналов эндоканнабиноидной системой, что индуцирует ИР. На мышцах было продемонстрировано, что ингибирование рецептора каннабиноида-1 инактивирует синтез *de novo* церамидов за счет снижения уровня экспрессии и активности ферментов СПТ, ЦС-1 и ЦС-6, что приводит, в частности, к уменьшению концентрации церамида С16:0 [46].

Учитывая полученные данные, в исследованиях метаболических заболеваний обязательно необходимо

учитывать роль церамида C16:0, а циркулирующий уровень этого липида может стать маркером ожирения и связанных с ним дисфункциональных изменений. В связи с чем, крайне важно разработать специфические конкурентные ингибиторы ЦС-5 и -6 для лечения ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний. Показано, что соединение ST1072 может ингибировать ЦС-4 и -6 [47], но пока нет данных об эффектах *in vivo*. Регуляция активности ЦС посредством фосфорилирования или деацетилирования открывает новые терапевтические возможности для контроля уровня церамида C16:0.

ЦЕРАМИДЫ И АПОПТОЗ КЛЕТКИ

Апоптоз – это запрограммированная гибель клеток, которая играет важную роль в поддержании гомеостаза тканей. Механизм апоптоза включает сложные сигнальные пути.

В многочисленных исследованиях было показано, что церамиды активируют сигнальные пути, ответственные за клеточный апоптоз. Obeid et al. показали, что обработка клеток линии U-937 в течение 3 часов аналогом C2-церамида проникаемым в клетки в концентрации 3М индуцировала апоптоз, на что указывала фрагментация ДНК [48]. В другом исследовании клетки линий HL-60 и U-937 подвергались обработке аналогами C2-церамида в концентрациях 10М, что приводило к аналогичным результатам [17]. Аналоги церамида, воздействуя на первичные кардиомиоциты (КМЦ), так же активируют клеточный апоптоз. Следовательно, повышенное накопление церамидов в сердце запускает апоптоз КМЦ снижая функцию левого желудочка (ЛЖ) при сердечной недостаточности, связанной с ожирением / СД2 [49]. Механизм опосредованного церамидом апоптоза, по-видимому, заключается в снижении уровня мРНК антиапоптотического белка Bcl-2, так как заметное снижение экспрессии мРНК Bcl-2 было продемонстрировано уже в течение 1,5 часов после обработки клеток линии HL-60 с 50 μ M C2-церамидом [50]. Кроме того, церамид активирует катепсин D, который в свою очередь активирует проапоптотический белок Bid. Церамид так же способствует олигомеризации и активации другого проапоптотического белка – Вах. В целом судьба клетки определяется балансом между проапоптотическими (Bad, Bid, Вах) и др.) и антиапоптотическими белками (Bcl-2, Bcl-xL и др.) [5].

Сообщается, что церамид-индуцированный апоптоз также включает инактивацию изоформ ПКС (-Сб и -Сг). Обработка клеток различными агентами, индуцирующими апоптоз за счет повышения уровня церамидов (TNF и SMase), приводила к цитозольной транслокации и последующей инактивации этих изоформ ПКС. Индукция апоптоза в клетках 10 μ M C2-церамида была предотвращена путем предварительной обработки клеток стауроспирином или 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетатом, которые усиливали мембранную транслокацию ПКС. Позже было показано, что церамид-индуцированный апоптоз в клеточных линиях MCF-7 и MDA-MB-231 аденокарциномы молочной железы человека включает участие митохондриального цитохрома С, что способствует активации окислительного стресса, а цитохром С выходит с внутренней стороны мембраны в цитозоль [51]. Индуцированное церамидами ингибирование внутри-

клеточного фермента Akt, регулирующего пролиферацию, рост и выживание клеток также может контролировать уровень церамида при апоптозе [52].

РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ СФИНГОЛИПИДОВ АДИПОКИНАМИ

Жировая ткань секретирует широкий спектр уникальных факторов, адипокинов, которые широко обсуждаются в литературе в отношении их функции в качестве регуляторов метаболизма всего организма и чувствительности к инсулину [53]. Среди них лептин является одним из наиболее активных регуляторов массы тела и потребления пищи. Нарушение его регуляции обычно приводит к ожирению и, в конечном итоге, к ИР и СД2. E. Bonzon-Kulichenko и соавт. на крысах продемонстрировали, что внутрицеребровентрикулярная инфузия лептина снижает общее содержание церамида в белой ЖТ посредством воздействия на вегетативную нервную систему. Лептин подавлял активность фермента СРТ, ограничивая скорость продукции церамидов в белой ЖТ на 30% [54].

Адипонектин оказывает свои полезные метаболические эффекты, снижая уровень клеточного церамида. Адипонектин обладает сильным антиапоптотическим действием в отношении кардиомиоцитов и β -клеток поджелудочной железы снижая уровень клеточных церамидов *in vivo*. Рецепторы адипонектина, AdipR1 и AdipoR2, проявляют церамидазную активность [17]. Содержат ли рецепторы сами по себе церамидазную активность, или же они индуцируют церамидазу при активации, до сих пор неясно.

Еще один адипокин – фактор роста фибробластов (FGF-21), является объектом большого интереса исследователей. FGF-21 экспрессируется по большей части в печени при длительном голодании, но он также может быть синтезирован в других тканях, например, жировой [55]. Подобно адипонектину, FGF-21 оказывает положительные эффекты на углеводный и липидный обмен и эффективно снижает уровень церамидов [56]. По сути, эти эффекты зависят от способности FGF-21 стимулировать высвобождение адипонектина из адипоцитов. Тиазолидиндионы (TZD), агонисты ядерного рецептора PPAR γ , являются мощными индукторами FGF-21 и адипонектина и, в свою очередь, также снижают уровень церамида в плазме. TZD индуцируют FGF-21, запуская повышенное высвобождение адипонектина из адипоцитов, что вызывает системное снижение уровня церамидов [56]. Эти наблюдения подчеркивают двойную роль адипоцитов, как источников жирных кислот, которые накапливаясь в тканях становятся субстратами для синтеза *de novo* церамидов, так и источников антилипотоксических адипокинов (лептин, адипонектин и FGF-21), которые выполняют защитные функции во время высвобождения СЖК из адипоцитов при голодании и в постпрандиальном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, церамиды являются важными модуляторами метаболических нарушений, вызванных ожирением. Исследования выявили у лиц с ожирением

нарушение метаболизма церамидов и накопление специфических насыщенных церамидов (C16:0 и C18:0). Эти данные дают представление о связи между изменением характера распределения жира в организме и метаболическим статусом с точки зрения физиологии церамидов, что предполагает более тонкое понимание процессов синтеза церамидов, его регуляции, сигнальных путей. Полученные результаты указывают на роль тканевых и циркулирующих церамидов в метаболических процессах. Тем не менее, до конца не решен вопрос, влияет ли характер распределения жира в организме на синтез церамидов *de novo* и их уровень. Поскольку церамиды играют важную роль в развитии метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, разумно предположить, что церамиды при ожирении являются перспективной терапевтической мишенью, а исследования демонстрируют, что ингибирование ключевых ферментов синтеза церамидов может эффективно снижать патологические эффекты этих биологически активных липидов в жировой ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

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

Участие авторов. Дылева Юлия Александровна – концепция, дизайн статьи, поиск и анализ научной литературы по данной теме; написание статьи; Груздева Ольга Викторовна – концепция, дизайн статьи; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Белик Екатерина Владимировна – поиск и анализ научной литературы по данной теме; написание статьи. 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

- Gorski J. Ceramide and Insulin Resistance: How Should the Issue Be Approached? *Diabetes*. 2012;61(12):3081-3083. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1157>
- Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol*. 2015;208(5):501-512. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201409063>
- Muoio DM, Neuffer PD. Lipid-Induced Mitochondrial Stress and Insulin Action in Muscle. *Cell Metab*. 2012;15(5):595-605. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.010>
- Алессенко А.В., Затеишиков Д.А., Лебедев А.Т., Курочкин И.Н. Участие сфинголипидов в патогенезе атеросклероза // *Кардиология*. 2019 – Т. 59 – №8 – С. 77-87. [Alessenko AV., Zateyshchikov DA, Lebedev AT, Kurochkin IN. Participation of Sphingolipids in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2019;59(8):77-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.10270>
- Кузьменко ДИ, Климентьева ТК. Церамид: роль в апоптозе и патогенезе резистентности к инсулину // *Биохимия*. – 2016. – Т. 81 – №9 – С.1155 – 1171. [Kuzmenko DI, Klimenteva TK. Ceramide: a role in apoptosis and pathogenesis of insulin resistance. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81(9):1155-1171. (In Russ.)].
- Gault CR, Obeid LM, Hannun YA. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Adv Exp Med Biol*. 2010;688:1-23. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6741-1_1
- Ussher JR, Koves TR, Cadete VJJ, et al. Inhibition of De Novo Ceramide Synthesis Reverses Diet-Induced Insulin Resistance and Enhances Whole-Body Oxygen Consumption. *Diabetes*. 2010;59(10):2453-2464. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1293>
- Levy M, Futerman AH. Mammalian ceramide synthases. *IUBMB Life*. 2010;59(10):NA-NA. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.319>
- Ginkel C, Hartmann D, vom Dorp K, et al. Ablation of Neuronal Ceramide Synthase 1 in Mice Decreases Ganglioside Levels and Expression of Myelin-associated Glycoprotein in Oligodendrocytes. *J Biol Chem*. 2012;287(50):41888-41902. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.413500>
- Gosejacob D, Jäger PS, vom Dorp K, et al. Ceramide Synthase 5 Is Essential to Maintain C 16:0 -Ceramide Pools and Contributes to the Development of Diet-induced Obesity. *J Biol Chem*. 2016;291(13):6989-7003. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.691212>
- Michel C, van Echten-Deckert G, Rother J, et al. Characterization of Ceramide Synthase. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22432-22437. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.36.22432>
- Rodriguez-Cuenca S, Barbarroja N, Vidal-Puig A. Dihydroceramide desaturase 1, the gatekeeper of ceramide induced lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2015;1851(1):40-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.09.021>
- Mamtani M, Meikle PJ, Kulkarni H, et al. Plasma dihydroceramide species associate with waist circumference in Mexican American families. *Obesity*. 2014;22(3):950-956. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20598>
- McIlroy GD, Delibegovic M, Owen C, et al. Fenretinide treatment prevents diet-induced obesity in association with major alterations in retinoid homeostatic gene expression in adipose, liver, and hypothalamus. *Diabetes*. 2013;62(3):825-836. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0458>
- Oaks J, Ogretmen B. Regulation of PP2A by Sphingolipid Metabolism and Signaling. *Front Oncol*. 2015;4:388. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00388>
- Powell DJ, Hajduch E, Kular G, Hundal HS. Ceramide Disables 3-Phosphoinositide Binding to the pleckstrin homology domain of protein kinase B (PKB)/Akt by a PKC ζ -dependent mechanism. *Mol Cell Biol*. 2003;23(21):7794-7808. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.23.21.7794-7808.2003>
- Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med*. 2011;17(1):55-63. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2277>
- Boslem E, MacIntosh G, Preston AM, et al. A lipidomic screen of palmitate-treated MIN6 β -cells links sphingolipid metabolites with endoplasmic reticulum (ER) stress and impaired protein trafficking. *Biochem J*. 2011;435(1):267-276. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20101867>
- Ramirez S, Martins L, Jacas J, et al. Hypothalamic Ceramide Levels Regulated by CPT1C Mediate the Orexigenic Effect of Ghrelin. *Diabetes*. 2013;62(7):2329-2337. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1451>
- Holland WL, Bikman BT, Wang L-P, et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1858-1870. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI43378>
- Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr Rev*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2014-1100>
- Holland WL, Knotts TA, Chavez JA, et al. Lipid Mediators of Insulin Resistance. *Nutr Rev*. 2008;65:S39-S46. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00327.x>
- Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab*. 2013;2(3):133-141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.04.001>
- Colell A, Morales A, Fernández-Checa JC, García-Ruiz C. Ceramide generated by acidic sphingomyelinase contributes to tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis in human colon HT-29 cells through glycosphingolipids formation. *FEBS Lett*. 2002;526(1-3):135-141. doi: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03140-X](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03140-X)

25. Cuschieri J, Bulger E, Billgrin J, et al. Acid Sphingomyelinase Is Required for Lipid Raft TLR4 Complex Formation. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007;8(1):91-106. doi: <https://doi.org/10.1089/sur.2006.050>
26. Lyn-Cook LE, Lawton M, Tong M, et al. Hepatic Ceramide May Mediate Brain Insulin Resistance and Neurodegeneration in Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Steatohepatitis. Bierhaus A, ed. *J Alzheimer's Dis*. 2009;16(4):715-729. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0984>
27. Patel SA, Hoehn KL, Lawrence RT, et al. Overexpression of the Adiponectin Receptor AdipoR1 in Rat Skeletal Muscle Amplifies Local Insulin Sensitivity. *Endocrinology*. 2012;153(11):5231-5246. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1368>
28. Serlie MJ, Allick G, Groener JE, et al. Chronic Treatment with Pioglitazone Does Not Protect Obese Patients with Diabetes Mellitus Type II from Free Fatty Acid-Induced Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):166-171. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1518>
29. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor Necrosis Factor: A Key Component of the Obesity-Diabetes Link. *Diabetes*. 1994;43(11):1271-1278. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.43.11.1271>
30. Long SD, Pekala PH. Lipid mediators of insulin resistance: ceramide signalling down-regulates GLUT4 gene transcription in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem J*. 1996;319(1):179-184. doi: <https://doi.org/10.1042/bj3190179>
31. Tagami S, Inokuchi J, Kabayama K, et al. Ganglioside GM3 Participates in the Pathological Conditions of Insulin Resistance. *J Biol Chem*. 2002;277(5):3085-3092. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M103705200>
32. Kolak M, Westerbacka J, Velagapudi VR, et al. Adipose Tissue Inflammation and Increased Ceramide Content Characterize Subjects With High Liver Fat Content Independent of Obesity. *Diabetes*. 2007;56(8):1960-1968. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0111>
33. Hajduch E, Balendran A, Batty IH, et al. Ceramide impairs the insulin-dependent membrane recruitment of Protein Kinase B leading to a loss in downstream signalling in L6 skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2001;44(2):173-183. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051596>
34. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides – Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(10):538-550. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.006>
35. Powell DJ, Turban S, Gray A, et al. Intracellular ceramide synthesis and protein kinase C ζ activation play an essential role in palmitate-induced insulin resistance in rat L6 skeletal muscle cells. *Biochem J*. 2004;382(2):619-629. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20040139>
36. Hajduch E, Turban S, Le Liepvre X, et al. Targeting of PKC ζ and PKB to caveolin-enriched microdomains represents a crucial step underpinning the disruption in PKB-directed signalling by ceramide. *Biochem J*. 2008;410(2):369-379. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20070936>
37. Turpin SM, Nicholls HT, Willmes DM, et al. Obesity-Induced CerS6-Dependent C16:0 Ceramide Production Promotes Weight Gain and Glucose Intolerance. *Cell Metab*. 2014;20(4):678-686. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.002>
38. Blachnio-Zabielska AU, Koutsari C, Tchkonja T, Jensen MD. Sphingolipid Content of Human Adipose Tissue: Relationship to Adiponectin and Insulin Resistance. *Obesity*. 2012;20(12):2341-2347. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.126>
39. Blachnio-Zabielska AU, Baranowski M, Hirnle T, et al. Increased Bioactive Lipids Content in Human Subcutaneous and Epicardial Fat Tissue Correlates with Insulin Resistance. *Lipids*. 2012;47(12):1131-1141. doi: <https://doi.org/10.1007/s11745-012-3722-x>
40. Turpin SM, Nicholls HT, Willmes DM, et al. Obesity-Induced CerS6-Dependent C16:0 Ceramide Production Promotes Weight Gain and Glucose Intolerance. *Cell Metab*. 2014;20(4):678-686. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.002>
41. Zigdon H, Kogot-Levin A, Park J-W, et al. Ablation of Ceramide Synthase 2 Causes Chronic Oxidative Stress Due to Disruption of the Mitochondrial Respiratory Chain. *J Biol Chem*. 2013;288(7):4947-4956. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.402719>
42. Setoyama D, Fujimura Y, Miura D. Metabolomics reveals that carnitine palmitoyltransferase-1 is a novel target for oxidative inactivation in human cells. *Genes to Cells*. 2013;18(12):1107-1119. doi: <https://doi.org/10.1111/gtc.12098>
43. Kogot-Levin A, Saada A. Ceramide and the mitochondrial respiratory chain. *Biochimie*. 2014;100:88-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.07.027>
44. Bruce CR, Hoy AJ, Turner N, et al. Overexpression of Carnitine Palmitoyltransferase-1 in Skeletal Muscle Is Sufficient to Enhance Fatty Acid Oxidation and Improve High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance. *Diabetes*. 2009;58(3):550-558. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1078>
45. Henique C, Mansouri A, Fumey G, et al. Increased mitochondrial fatty acid oxidation is sufficient to protect skeletal muscle cells from palmitate-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.170431>
46. Cinar R, Godlewski G, Liu J, et al. Hepatic cannabinoid-1 receptors mediate diet-induced insulin resistance by increasing de novo synthesis of long-chain ceramides. *Hepatology*. 2014;59(1):143-153. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.26606>
47. Schiffmann S, Hartmann D, Fuchs S, et al. Inhibitors of specific ceramide synthases. *Biochimie*. 2012;94(2):558-565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.09.007>
48. Obeid L, Linardic C, Karolak L, Hannun Y. Programmed cell death induced by ceramide. *Science (80-)*. 1993;259(5102):1769-1771. doi: <https://doi.org/10.1126/science.8456305>
49. Ussher JR. The role of cardiac lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(3):345-358. doi: <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.891939>
50. Chen M, Quintans J, Fuks Z, et al. Suppression of Bcl-2 messenger RNA production may mediate apoptosis after ionizing radiation, tumor necrosis factor alpha, and ceramide. *Cancer Res*. 1995;55(5):991-994.
51. Wu C-C, Bratton SB. Regulation of the Intrinsic Apoptosis Pathway by Reactive Oxygen Species. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(6):546-558. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4905>
52. Sussman MA, Völkers M, Fischer K, et al. Myocardial AKT: The Omnipresent Nexus. *Physiol Rev*. 2011;91(3):1023-1070. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2010>
53. Scherer PE. Adipose Tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-1545. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-0263>
54. Bonzón-Kulichenko E, Schwudke D, Gallardo N, et al. Central Leptin Regulates Total Ceramide Content and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1C Proteolytic Maturation in Rat White Adipose Tissue. *Endocrinology*. 2009;150(1):169-178. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2008-0505>
55. Груздева ОВ, Акбашева ОЕ, Дылева ЮА, и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163 – №5. – С. 560-563. [Gruzdeva O V., Akbasheva OE, Dyleva YA, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017;163(5):560-563. (In Russ.)]
56. Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-Adiponectin-Ceramide Axis Controls Energy Expenditure and Insulin Action in Mice. *Cell Metab*. 2013;17(5):790-797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.019>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Дылева Юлия Александровна, к.м.н. [Yulia A. Dyleva, MD, PhD]; адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновы бульвар, д. 6 [address: 6, Sosnoviy blvd, 650002, Kemerovo, Russia];
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>; ResearcherID: O-3883-2015; Scopus Author ID: 49360983500;
 eLibrary SPIN: 2064-6262; e-mail: dyleva87@yandex.ru

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н. [Olga V. Gruzdeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>; ResearcherID: P-9723-2015; Scopus Author ID: 6507406046; eLibrary SPIN: 4322-0963; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru
Белик Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Belik]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-3325>; ResearcherID: I-7850-2017; Scopus Author ID: 57188768885; eLibrary SPIN: 5705-9143; e-mail: sionina.ev@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В. Церамиды: фокус на ожирение // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 307–315. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12565>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dyleva YA, Gruzdeva OV, Belik EV. Ceramides: focus on obesity. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):307–315. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12565>

ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: АКЦЕНТ НА ПРЕДСЕРДНОМ ЖИРОВОМ ДЕПО

© Е.С. Мазур*, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, С.В. Колбасников, О.В. Нилова

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Исследования, проведенные с применением магнитно-резонансной и компьютерной томографии, показали, что увеличение количества жира, непосредственно прилегающего к миокарду (эпикардиальный жир), сильнее, чем показатели общего и абдоминального ожирения коррелирует с риском развития фибрилляции предсердий и эффективностью процедуры катетерной аблации. По данным ряда исследований, еще более сильным прогностическим значением обладает эпикардиальный жир, покрывающий миокард левого предсердия. Количество предсердного жира связано также с эффективностью кардиоверсии и риском развития кардиоэмболического инсульта у больных фибрилляцией предсердий. Число таких работ невелико, поскольку томографические методики не входят в число показанных при подозрении на предсердное тромбообразование, а трансторакальная эхокардиография не позволяет визуализировать предсердный жир. Однако при обследовании таких больных достаточно широко используется чреспищеводная эхокардиография, позволяющая визуализировать и с высокой точностью измерять структуры, служащие депо эпикардиального жира, а именно, межпредсердную перегородку и левый боковой (кумадинов) гребень. Накопление эпикардиального жира сопровождается увеличением размеров этих структур, что может быть использовано при изучении взаимосвязи между эпикардиальным ожирением и риском развития тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпикардиальный жир; фибрилляция предсердий; чреспищеводная эхокардиография

EPICARDIAL OBESITY AND ATRIAL FIBRILLATION: EMPHASIS ON ATRIAL FAT DEPOT

© Evgeniy S. Mazur*, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Sergey V. Kolbasnicov, Oksana V. Nilova

Tver State Medical University, Tver, Russia

The studies, performed with MRI and CT, showed that the increase of fat, immediately adjacent to the myocardium (epicardial fat) is correlated more strongly with the risk of atrial fibrillation than the general or abdominal obesity. According to some studies, epicardial fat around the left atrium is a strong predictor of the development at atrial fibrillation. Also, the amount of the fat is associated with the effectiveness of cardioversion and the risk of developing thromboembolic stroke in patients with atrial fibrillation. The number of such works is small, since tomographic examinations are not needed if intra-atrial thrombosis is suspected, and transthoracic echocardiography does not allow visualization of atrial fat. However, transesophageal echocardiography is widely used in patients with atrial fibrillation and allows to measure the structures that serve as depots of epicardial fat, namely the interatrial septum and left lateral ridge. Accumulation of epicardial fat leads to thickening of these structures. This can be used to study the relationship between epicardial obesity and the risk of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillations.

KEYWORDS: epicardial fat; pericardial fat; transesophageal echocardiography.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, которое сопровождается высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными заболеваниями [1]. К числу ассоциированных заболеваний следует отнести фибрилляцию предсердий (ФП), поскольку риск ее развития у лиц с ожирением существенно выше, чем у людей с нормальной массой тела [2]. При этом негативные последствия ожирения связаны не столько с увеличением общего количества жировой ткани, сколько с увеличением количества жировой ткани, окружающей внутренние органы (вис-

церальное ожирение). Так, по данным мета-анализа С. Wong et al. [3], увеличение на одно стандартное отклонение индекса массы тела (ИМТ), отражающего общее количество жировой ткани в организме, сопровождается возрастанием шансов развития ФП в 1,22 раза (95% ДИ 1,17–1,27), а аналогичные изменения окружности талии, отражающей выраженность абдоминального ожирения, ассоциируется с увеличением шансов развития аритмии в 1,32 (1,25–1,41). Еще более выраженной оказалась связь между риском развития ФП и количеством эпикардиального жира, то есть жира, расположенного под эпикардом и непосредственно соприкасающегося с миокардом, коронарными сосудами и нервными сплетениями сердца. Увеличение

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

объема эпикардиального жира на одно стандартное отклонение сопряжено с возрастанием шансов развития ФП в 2,6 (1,89–3,6) раза. Вполне возможно, что эпикардиальный жир, непосредственно соприкасающийся с миокардом предсердий (предсердный, периатриальный жир), играет в генезе ФП еще большую роль, чем эпикардиальный жир в целом. Результаты исследований, подтверждающих это предположение, представлены в настоящем обзоре. Поиск статей проводился в базах данных РИНЦ и PubMed (MEDLINE) по ключевым словам: эпикардиальный жир (epicardial fat), перикардиальный жир (pericardial fat) и фибрилляция предсердий (atrial fibrillation).

ЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЖИР: АНАТОМИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

Окружающая сердце жировая ткань (перикардиальный жир) анатомически делится на две части: эпикардиальную и паракардиальную (рис. 1). Эпикардиальный жир располагается под эпикардом, паракардиальный — вне сердечной сумки, соприкасаясь с ее внешней поверхностью [4]. В полости перикарда, то есть между его висцеральным (эпикард) и париетальным листками в физиологических условиях находится только небольшое (около 50 мл) количества жидкости [5].

Стоит заметить, что в некоторых работах перикардиальным жиром называют жировую ткань, находящуюся внутри перикарда (эпикардиальный жир), а в других — расположенную вне его (паракардиальный жир). Поэтому, знакомясь с результатами конкретного исследования, следует уточнять, какой смысл вкладывают авторы в используемые ими термины [4].

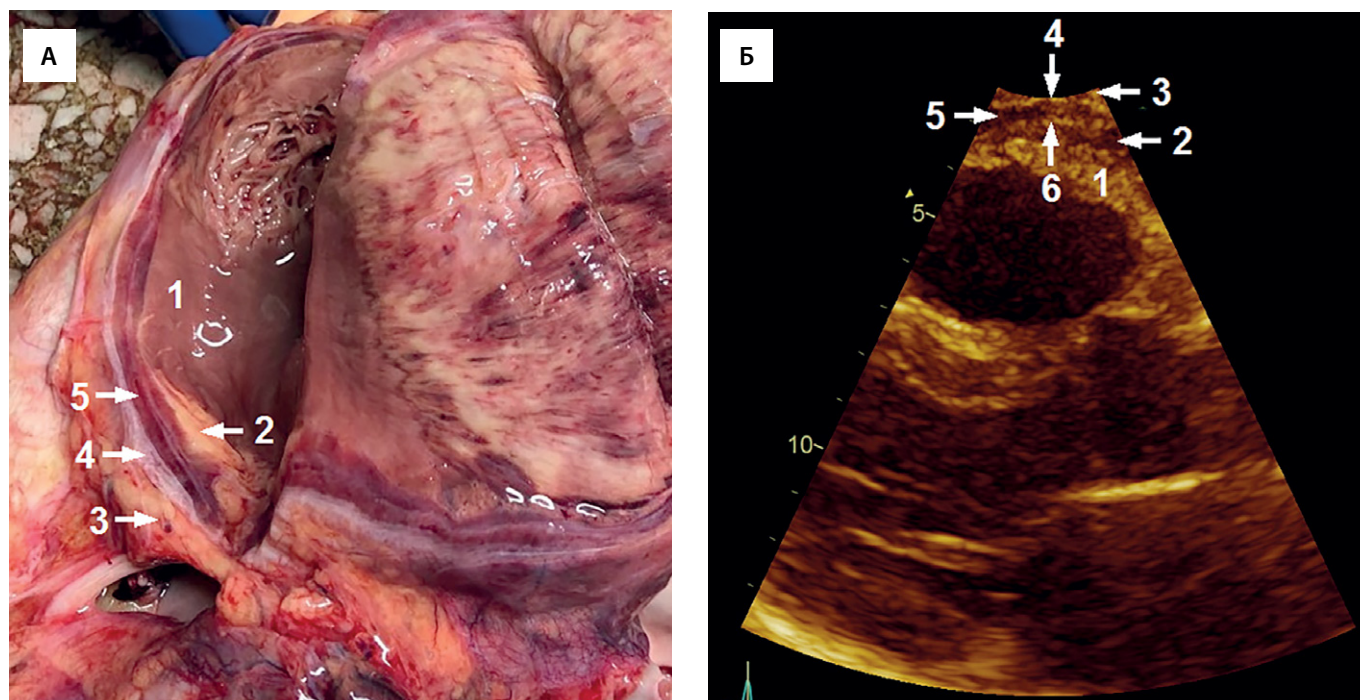
Интерес к эпикардиальному жиру, как к возможно-му звену патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний,

обусловлен тем обстоятельством, что это жировое депо, непосредственно соприкасаясь с миокардом предсердий и желудочков, образует с ним единый структурно-функциональный комплекс [2, 4, 6–9]. Эпикардиальный жир не только служит хранилищем энергии, но и обеспечивает механическую защиту коронарных сосудов и нервных сплетений, участвует в регуляции сосудистого тонуса и продуцирует адипонектин, препятствующий развитию гипертрофии миокарда, коронарного атеросклероза и ФП [10–12]. Имея некоторое сходство с бурой жировой тканью [13], эпикардиальный жир участвует в терморегуляции, сжигая свободные жирные кислоты и предотвращая тем самым их местное провоспалительное действие [14].

Количество эпикардиального жира сильно варьирует, но при отсутствии ожирения на его долю приходится до 20 % массы сердца. Эпикардиальный жир покрывает примерно 80 % площади миокарда, располагаясь в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах, в области верхушки сердца и свободной стенки правого желудочка. Предсердный жир, по данным Н.М. Tsao et al. [15], локализуется преимущественно в трех областях: 1) в области верхней полой вены, правой легочной артерии и правой крыши левого предсердий — 29,8% периатриального жира, 2) в корне аорты, легочном стволе и ушке левого предсердия — 26,5%, 3) между левой нижней легочной веной и левой атриовентрикулярной бороздой — 18,1%. Кроме того, эпикардиальный жир проникает в складки, образуемые миокардом предсердий, а именно, в межпредсердную борозду и левый боковой (кумадинов) гребень [9].

Верхнезадняя часть межпредсердной перегородки (МПП) представляет собой складку миокарда левого и правого предсердий (складка Ватерстоуна), в которой

Рисунок 1. Жировая ткань сердца при патологоанатомическом (А) и эхокардиографическом (Б) исследованиях.



Примечание. 1 — миокард, 2 — эпикардиальный жир, 3 — паракардиальный жир, 4 — париетальный листок перикарда, 5 — полость перикарда, 6 — висцеральный листок перикарда (эпикард)

находится эпикардиальный жир и артерия, снабжающая кровью синусовый узел. В физиологических условиях количество эпикардиального жира в складке Ватерстоуна невелико, но при эпикардиальном ожирении оно существенно возрастает, что проявляется увеличением толщины МПП.

Левый боковой гребень образован складкой миокарда левого предсердия, расположенной между ушком левого предсердия и левой верхней легочной веной [16]. По дну этой складки проходят окруженные жиром артериальные сосуды, нервные пучки и косая вена Маршалла, вследствие чего край складки выглядит округлым и утолщенным. Левый боковой гребень нередко называют «кумадиновым гребнем», поскольку его утолщенный конец в эпоху становления эхокардиографии нередко принимали за тромб и назначали кумарин (варфарин).

Измерение толщины МПП для оценки выраженности эпикардиального ожирения проводилось в нескольких исследованиях [17–20], измерение кумадинового гребня, судя по доступной литературе, с этой целью не использовалось.

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Наиболее полную информацию о локализации, количестве и, в какой-то мере, о свойствах эпикардиального жира [21] позволяют получить магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография [4, 9]. Главным достоинством этих методов является возможность измерения общего объема перикардиального жира, а также его эпикардиальной и паракардиальной составляющих, причем как в области желудочков, так и в области предсердий. Высокая воспроизводимость и точность измерения объема перикардиального жира при МРТ подтверждена в эксперименте на животных [22]. Объем перикардиального желудочкового жира, измеренный у 9 овец с помощью МРТ, превышал показатели аутопсии в среднем на 8,7 %. Наличие систематической ошибки авторы объясняют невозможностью при аутопсии удалить весь покрывающий миокард жир. Однако в появлении этой ошибки мог сыграть роль еще один фактор, а именно, невозможность визуализировать висцеральный листок перикарда и отделить эпикардиальный жир от находящейся в полости перикарда жидкости. Ошибка в измерении перикардиального жира оказалась существенно выше и составила, в среднем, 27,5 %. В этом, кроме указанных выше причин, могла сыграть роль неравномерность распределения эпикардиального жира по миокарду предсердий, затрудняющая определение его объема. Совершенствование томографических технологий и внедрение специальных методик устранило отмеченные выше проблемы и привело к существенному повышению точности измерения перикардиальных жировых отложений [9, 23].

Еще одним несомненным достоинством томографических методик является высокая точность линейных измерений, в частности, тех структур предсердия, которые служат депо эпикардиального жира: межпредсердной перегородки, левого бокового гребня, атриовентрикулярных борозд и поперечного перикардиального

синуса. Более того, современные МРТ-технологии позволяют визуализировать находящийся внутри этих структур эпикардиальный жир и измерить его количество [9].

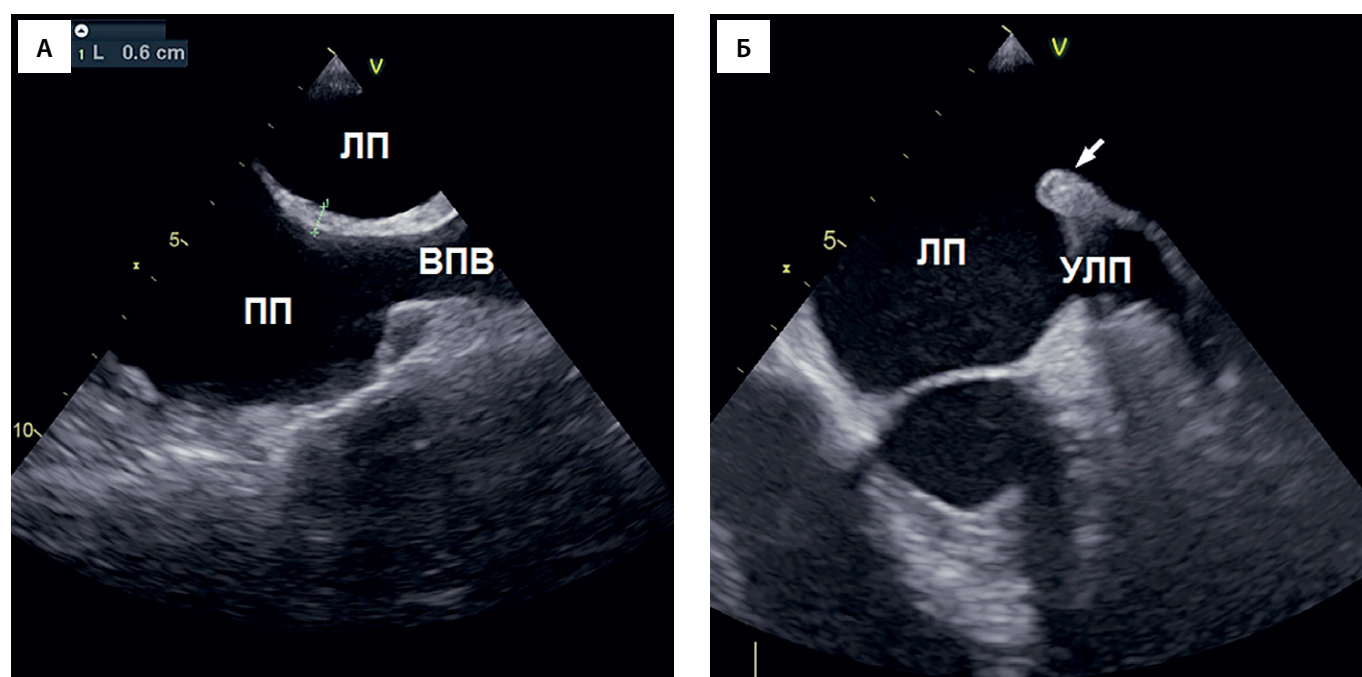
Недостатком МРТ является высокая стоимость исследования и, зачастую, его труднодоступность, недостатком КТ — высокая лучевая нагрузка, ограничивающая показания к проведению исследования. Указанных недостатков полностью лишена трансторакальная эхокардиографии (ЭхоКГ), однако ее возможности в изучении эпикардиального жира гораздо скромнее, чем у МРТ или КТ.

Согласно методике, предложенной в 2003 году G. Iacobellis et al. [24], толщина эпикардиального жира измеряется в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка и принимается равной расстоянию между миокардом свободной стенки правого желудочка и висцеральным листком перикарда в конце систолы желудочков (рис. 1Б). При этом ультразвуковой луч, по ходу которого проводится измерение толщины эпикардиального жира, должен пересекать корень аорты в области его фиброзного кольца. Для улучшения визуализации рекомендуется проводить фокусировку на уровне свободной стенки правого желудочка и колоризацию изображения [25]. Толщина измеренного таким способом эпикардиального жира варьирует от 1 до 23 мм [26] и достаточно тесно коррелирует с объемом эпикардиального жира, измеренным при МРТ ($r=0,91$, $p<0,01$) [27].

Для косвенной оценки количества эпикардиального жира, заключенного в борозде Ватерстоуна, в нескольких исследованиях использовалось измерение толщины МПП при трансторакальной ЭхоКГ [18–20]. Измерение проводилось в четырехкамерной позиции в том же месте, что и при КТ, то есть на 1 см ниже овальной ямки. Точность такого измерения вызывает сомнения, поскольку при трансторакальном исследовании МПП находится в «дальней зоне», визуализация которой возможна при относительно небольшой частоте ультразвукового луча и, как следствие, его низкой разрешающей способности.

Высокую точность измерения большинства предсердных структур обеспечивает чреспищеводная ЭхоКГ, которая широко используется при подготовке больных ФП к кардиоверсии и катетерной абляции. Методику измерения толщины МПП (рис. 2А) еще в 2005 году предложили A. Lopez-Candales et al. [17], однако чреспищеводная ЭхоКГ не получила широкого распространения в исследованиях, посвященных изучению взаимосвязи между количеством перикардиального жира и ФП. Между тем, чреспищеводная ЭхоКГ позволяет визуализировать такие содержащие эпикардиальный жир структуры, как кумадинов гребень (рис. 2Б) и атриовентрикулярная борозда [28]. Заметим, что содержащийся в этих структурах эпикардиальный жир находится в непосредственной близости от ушка левого предсердия, служащего главным местом образования тромбов у больных ФП. Возможно, именно ЧПЭхоКГ сыграет ведущую роль в изучении взаимосвязи между эпикардиальным ожирением и риском развития тромбоэмболических осложнений при ФП.

Рисунок 2. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование: **А** — измерение толщины межпредсердной перегородки в бикавальной позиции, **Б** — левый боковой гребень (помечен стрелкой) в двухкамерной позиции со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода.



Примечание. ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ВПВ — верхняя полая вена, УЛП — ушко левого предсердия.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

В настоящее время измерение количества эпикардиального жира в реальной клинической практике не используется, однако, судя по данным научных исследований, эта процедура может найти свое место как в профилактической, так и в лечебной работе. В частности, толщину эпикардиального жира, измеренную при трансторакальной ЭхоКГ, предлагается рассматривать в качестве показателя висцерального ожирения и использовать для стратификации сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов. Критерием эпикардиального (висцерального) ожирения служит толщина эпикардиального жира ≥ 5 мм у лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм у лиц от 45 до 55 лет и ≥ 7 мм у лиц старше 55 лет [29].

Связь эпикардиального ожирения с риском развития ФП показана в большом числе исследований, выполненных с помощью различных визуализирующих методик. По данным мета-анализа M. Gaeta et al. [30], в который вошли 7 исследований, выполненных с применением КТ и включавших в общей сложности 5839 пациентов, объем перикардиального жира у пациентов с ФП в среднем превышал показатель лиц с синусовым ритмом на 32 мл (95% ДИ 21,5–42,5 мл). При этом статистически значимые различия с контрольной группой отмечались как в случае пароксизмальной, так и в случае персистирующей формы аритмии: 15,7 мл (10,1–21,4 мл) и 48,0 мл (25,2–70,8 мл), соответственно. Более того, в подгруппе пациентов с персистирующей ФП объем перикардиального жира был в среднем на 29,6 мл (12,7–46,5 мл) больше, чем в подгруппе пациентов с пароксизмальной ФП.

Аналогичные результаты получены G. Iacobellis et al. [31] при эхокардиографическом измерении толщи-

ны эпикардиального жира у 84 пациентов с различными формами ФП. У больных с персистирующей ФП ($n=64$) толщина эпикардиального жира в среднем оказалась существенно больше, чем у больных с пароксизмальной формой аритмии ($n=20$): $4,8 \pm 2,5$ мм против $3,5 \pm 2,4$ мм ($p < 0,05$).

Весьма активно ведутся работы по изучению возможности использования эпикардиального ожирения в качестве предиктора рецидивирования ФП после проведения процедуры катетерной абляции [32]. В большинстве случаев используются результаты определения объема эпикардиального жира с помощью КТ или МРТ, однако вполне информативным показателем может быть и его толщина, измеренная при трансторакальной ЭхоКГ. Так, T-F. Chao et al. [33] показали, что предиктором рецидива после вмешательства у больных пароксизмальной ФП служит толщина эпикардиального жира, превышающая 6 мм, а у больных персистирующей ФП — 6,9 мм.

Влияние количества эпикардиального жира, окружающего левое предсердие, на исходы катетерной абляции изучалось в работе H.M. Tsao et al. [15]. Объем периатриального жира у 68 пациентов с ФП и 34 здоровых лиц оценивали при КТ путем полуавтоматического отслеживания осевых изображений от легочной артерии до коронарного синуса. Объем окружающего левое предсердие жира у больных ФП существенно превышал показатель контрольной группы: $29,9 \pm 12,1$ против $20,2 \pm 6,5$ см³ ($p < 0,001$). Рецидивы ФП после катетерной абляции возникли у 24 пациентов. В этой группе объем периатриального жира был существенно больше, чем в группе больных без рецидивов аритмии ($n=44$): $35,2 \pm 12,5$ против $26,8 \pm 11,1$ см³ ($p=0,007$). Таким образом, судя по результатам представленного исследования,

увеличение количества периатриального жира ассоциируется как с риском возникновения ФП, так и с риском появления рецидивов аритмии после процедуры катетерной абляции.

Толщина МПП, измеренная при трансторакальной ЭхоКГ, использовалась в качестве показателя эпикардиального ожирения в работе Н.Е. Lim, et al. [18]. В исследование были включены 104 пациента с пароксизмальной ($n=82$) и персистирующей ($n=22$) ФП, которым была выполнена катетерная абляция. Между больными с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии не было выявлено статистически значимых различий в толщине МПП ($11,07 \pm 1,93$ и $11,95 \pm 2,21$ мм), однако в группе больных, у которых после проведения абляции вновь появились эпизоды ФП ($n=23$), толщина МПП в среднем была больше, чем у больных без рецидива аритмии ($n=81$): $12,3 \pm 2,2$ против $11,0 \pm 1,9$ мм ($p=0,014$).

В работе S. Özer et al. [34] проведено сравнение больных персистирующей ФП, у которых электрическая кардиоверсия оказалась успешной ($n=94$) и безуспешной ($n=6$). Толщина эпикардиального жира, измеренная при трансторакальной ЭхоКГ, в выделенных группах составила $2,37 \pm 1,0$ против $4,17 \pm 1,33$ мм ($p<0,002$). К сожалению, результаты исследования не позволяют сделать вывод о влиянии эпикардиального ожирения на эффективность кардиоверсии, поскольку сравниваемые группы были несопоставимы по доле лиц с длительно существующей персистирующей ФП: 0 против 83% ($p<0,001$). Тем не менее, само направление исследований представляется весьма перспективным.

Клиническое значение ФП в значительной мере связано с риском тромбоэмболических осложнений, в первую очередь, с риском кардиоэмболического инсульта. В исследование K. Cosansu et S. Yilmaz [35] вошли 80 больных ФП, осложнившейся кардиоэмболическим инсультом, и 80 больных неосложненной ФП. По данным ЭхоКГ, толщина эпикардиального жира в первой группе была существенно выше, чем во второй: $8,55 \pm 1,08$ против $5,9 \pm 1,35$ мм ($p<0,0001$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что толщина эпикардиального жира служит независимым предиктором инсульта у больных ФП.

Изучению роли периатриального жира в развитии кардиоэмболического инсульта у больных ФП посвящено и исследование Н.М. Tsao et al. [36], в которое вошли 27 больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, 68 больных ФП без инсульта и 20 пациентов без инсульта и ФП. Определение объема периатриального жира и структурно-функционального состояния левого предсердия и его ушка проводилось с помощью КТ во время синусового ритма. Общее количество жировой ткани, окружающей левое предсердие, возрастало от контрольной группы к группе больных ФП и группе больных с кардиоэмболическим инсультом: $21,46 \pm 5,81$ против $29,85 \pm 10,14$ против $53,07 \pm 14,67$ см³, соответственно ($p<0,001$). В качестве точки отсечения больных с высоким риском кардиоэмболического инсульта был определен объем периатриального жира, равный $40,68$ см³ (чувствительность 85,2%, специфичность 94,3%). Объем периатриального жира отрицательно коррелировал с фракцией опорожнения ушка левого предсердия ($r=-0,464$, $p<0,001$) и плотностью его контрастирования ($r=-0,466$, $p<0,001$), что свидетельствует о снижении ско-

рости кровотока в ушке левого предсердия при увеличении количества окружающего его эпикардиального жира. По мнению авторов исследования, избыток периатриального жира приводит к изменению структурно-функционального состояния левого предсердия и его ушка, что нарушает обмен крови между полостью и ушком левого предсердия, способствуя тем самым тромбообразованию. Этим и объясняется выявленная в исследовании связь между количеством периатриального жира и риском кардиоэмболического инсульта.

Рассмотрение работ, посвященных изучению негативных последствий эпикардиального ожирения, можно продолжить, но общий вывод от этого не изменится: увеличение количества эпикардиального жира ассоциируется с возрастанием риска развития ФП и связанных с ней осложнений. Это порождает два закономерных вопроса: 1) что приводит к избыточному накоплению эпикардиального жира и 2) через какие механизмы реализуется его проаритмическое действие?

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Тесную связь между эпикардиальным и общим ожирением демонстрируют результаты многих исследований. Так, по данным Y.H. Lai et al. [20], у практически здоровых лиц повышение среднего значения ИМТ с $23,40 \pm 2,77$ до $25,86 \pm 3,00$ кг/м² ($p<0,001$) сопровождается увеличением окружности талии с $80,72 \pm 8,44$ до $89,15 \pm 8,06$ см ($p<0,001$) и возрастанием объема перикардиального жира, нормированного по площади поверхности тела, с $28,46 \pm 5,91$ до $57,69 \pm 9,7$ мл/м² ($p<0,001$). Сравнение больных ФП с ожирением ($ИМТ \geq 27$ кг/м²) и без такового ($ИМТ < 27$ кг/м²) показало, что у больных с ожирением больше общий объем эпикардиального жира (177 ± 34 против 125 ± 41 мл, $p=0,01$), объем желудочкового (126 ± 31 против 93 ± 26 мл, $p=0,01$), предсердного (52 ± 20 против 32 ± 19 , $p=0,02$) и левопредсердного жира (31 ± 11 против 22 ± 11 мл, $p=0,05$). При этом ИМТ статистически значимо коррелировал с общим объемом эпикардиального жира ($r=0,66$; $p=0,002$), а также с объемом предсердного ($r=0,63$; $p=0,001$) и левопредсердного жира ($r=0,62$; $p=0,002$) [37].

Однако результаты целого ряда других исследований свидетельствуют, что количество эпикардиального жира у больных ФП далеко не всегда ассоциируется с общим количеством жира в организме. Так в работе Н.М. Tsao et al. [36] было показано, что объем периатриального жира у больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, был больше, чем у больных неосложненной ФП, а у последних больше, чем в контрольной группе: $53,07 \pm 14,67$ против $29,85 \pm 10,14$ против $21,46 \pm 5,81$ см³ ($p<0,001$). При этом ИМТ в сравниваемых группах не различался, составляя в среднем $23,98 \pm 3,51$, $25,21 \pm 2,95$ и $24,97 \pm 3,14$ кг/м² ($p=0,404$). По данным Özer S. et al. [34], толщина эпикардиального жира у больных ФП, которую не удалось купировать с помощью электрической кардиоверсии, была значительно больше, чем в группе больных с успешно восстановленным синусовым ритмом ($4,17 \pm 1,33$ против $2,37 \pm 1,0$ мм, $p<0,002$), в то время как ИМТ в сравниваемых группах был практически одинаковым: $32,1 \pm 5,1$ и $30,1 \pm 5,9$ кг/м² ($p>0,05$).

Представленные данные позволяют считать, что объем эпикардиального жира может возрастать как в рамках общего ожирения, так и независимо от него, под влиянием каких-то других факторов. Одним из таких факторов может быть гемодинамическая перегрузка левого предсердия, стимулирующая выработку и секрецию предсердного натрийуритического пептида (ПНУП), обладающего как липолитическим, так и адипогенным действием [38]. Липолитический эффект проявляется в случае быстрого и выраженного повышения концентрации ПНУП, что бывает при высвобождении из внутриклеточных гранул его ранее накопленных запасов в ответ на острую объемную перегрузку левого предсердия. В такой ситуации липолиз служит механизмом аварийной адаптации, обеспечивающим получение кардиомиоцитами богатых энергией субстратов, что позволяет им справиться с возросшей нагрузкой.

Адипогенное действие ПНУП проявляется в случае небольшого, но постоянного повышения его концентрации, что отмечается при усилении синтеза пептида в ответ на стойкое повышение гемодинамической нагрузки на предсердия. Адипогенное действие ПНУП реализуется через стимуляцию дифференцировки в адипоциты эпикардиальных клеток-предшественников [38], что ведет к увеличению количества эпикардиального жира, то есть к увеличению запасов богатых энергией субстратов. Таким образом, адипогенное действие ПНУП можно рассматривать как механизм долговременной адаптации, обеспечивающий возможность эффективной работы кардиомиоцитов в длительно сохраняющихся неблагоприятных условиях. Обратной стороной этого процесса является неблагоприятное воздействие избытка эпикардиального жира на миокард предсердий, способствующее формированию морфологического субстрата ФП, в частности, за счет развития фиброза предсердий [39, 40].

Иллюстрацией к сказанному могут служить результаты исследования Y.H. Lai et al. [20], изучавших взаимосвязь между количеством жира в МПП и структурно-функциональным состоянием левого предсердия у практически здоровых лиц. В зависимости от толщины МПП, измеренной при КТ, 365 обследованных были разделены на тертильные группы, в первой из которых толщина МПП составляла от 2,0 до 4,82 мм, во второй — от 4,83 до 6,36 мм, в третьей — от 6,37 до 10,8 мм. Увеличение толщины МПП ассоциировалось с увеличением индексированного объема левого предсердия с $16,85 \pm 5,53$ мл/м² в первой группе до $19,87 \pm 6,23$ мл/м² в третьей ($p < 0,001$), и снижением его резервуарной функции ($159,44 \pm 46,64$ против $142,4 \pm 40,8\%$, $p = 0,004$), а также фракции активного ($31,91 \pm 7,37$ против $29,72 \pm 6,52\%$, $p = 0,022$) и пассивного опорожнения ($41,84 \pm 5,77$ против $39,97 \pm 5,55\%$, $p < 0,001$). При этом показатели, отражающие систолическую работу левого предсердия, существенно возрастали. Так, развиваемая левым предсердием кинетическая энергия возрастала с $5,84 \pm 2,56$ до $7,75 \pm 3,84$ кдин·см/м², а сила выброса — с $1,12 \pm 0,41$ до $1,29 \pm 0,43$ кдин/м² (оба $p < 0,001$). Таким образом, увеличение толщины МПП ассоциируется с ухудшением функциональных характеристик левого предсердий при одновременном увеличении выполняемой им работы. По мнению авторов, избыток эпикардиального жира, с одной стороны, ведет к жировой

инфильтрации, воспалению и фиброзу миокарда предсердий, что нарушает их функцию, но, с другой стороны, служит дополнительным источником энергии, обеспечивающим усиленную работу непораженного миокарда предсердий.

В опытах на мышах было показано, что трансформация эпикардиальных клеток-предшественников в адипоциты отмечается при избыточном содержании жиров в пище подопытных животных [38]. Аккумулируя триглицериды, жировая ткань защищает кардиомиоциты от токсического действия избытка свободных жирных кислот. Возможно, и у людей причиной накопления эпикардиального жира при алиментарном ожирении служит эпидермально-мезенхимальная трансформация эпикардиальных клеток-предшественников [41].

Кроме гиперсекреции ПНУП и алиментарной жировой нагрузки, к трансформации эпикардиальных клеток-предшественников в адипоциты и избыточному отложению жира в области предсердий может привести высокая частота их сокращений, в частности, электростимуляция у свиней и постоянная форма ФП у людей [41]. Очевидно, что такой механизм обратной связи может играть важную роль в прогрессировании аритмии.

МЕХАНИЗМЫ ПРОАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА

В настоящее время считается, что в развитии ФП принимают участие два патогенетических механизма: 1) электрическая неоднородность миокарда предсердий, создающая условия для одновременной циркуляции по нему множества независимых волн возбуждения, и 2) высокая активность фокальных триггеров, локализованных в области устьев легочных вен. Первый механизм превалирует при постоянной и персистирующей ФП, второй — при пароксизмальной форме аритмии [42, 43]. Судя по данным литературы, эпикардиальное ожирение может играть роль как в формировании электрической неоднородности миокарда, так и в повышении локальной триггерной активности.

В упомянутой выше работе R. Mahajan et al. [37] изучалось влияние локализации эпикардиальных жировых отложений на электрофизиологические свойства миокарда предсердий. Оказалось, что показатель фракционирования электрограммы сильнее связан с количеством предсердного жира ($r^2 = 0,62$; $p < 0,001$), нежели с общим количеством эпикардиального жира ($r^2 = 0,52$; $p < 0,001$) и, тем более, с ИМТ ($r^2 = 0,37$; $p = 0,001$). Более того, было показано, что скорость проведения возбуждения в задней стенке левого предсердия значительно сильнее коррелирует с объемом левопредсердного жира ($r^2 = 0,31$; $p = 0,007$), который в основном и сосредоточен в этой области левого предсердия, чем с объемом предсердного жира ($r^2 = 0,20$; $p = 0,032$) и, тем более, с общим объемом эпикардиального жира ($r^2 = 0,16$; $p = 0,063$). Таким образом, изменения электрофизиологических свойств левого предсердия оказались связаны с количеством предсердного жира, причем эти изменения оказались наиболее выраженными в задней стенке левого предсердия, то есть там, где локализуется основная часть предсердного жира.

Результаты ранее проведенного экспериментального исследования позволяют считать, что причиной

локального проаритмического действия эпикардального жира служит жировая инфильтрация миокарда предсердий [41], ведущая к его электрической неоднородности [44, 45] и развитию фиброза. Связь жировой инфильтрации предсердий с фиброзом миокарда и ФП демонстрирует работа P. Naemers et al. [46], в которой изучались биоптаты субэпикардальной ткани предсердий у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам. Оказалось, что фиброзно-жировая инфильтрация у больных персистирующей ФП отмечается чаще, чем у больных пароксизмальной ФП, а у последних чаще, чем у лиц без аритмии: $64 \pm 23\%$, $50 \pm 21\%$ и $37 \pm 24\%$, соответственно ($p < 0,001$). Анализируя результаты исследования, авторы делают вывод, что жировая инфильтрация субэпикардального слоя миокарда предсердий, будучи физиологическим компонентом его гистологической структуры, при различных состояниях, в частности, при ожирении и метаболических нарушениях, увеличивается и подвергается трансформации с развитием выраженного фиброза, лежащего в основе структурного ремоделирования, нарушений проводимости и электрической гетерогенности предсердий.

В развитии фиброза может играть роль и паракринное воздействие на миокард предсердий адипокинов — биологически активных веществ, секретируемых адипоцитами [4]. В экспериментальном исследовании показано, что секрет из человеческого эпикардального жира оказывает заметное профиброзирующее действие на миокард предсердия крысы, в то время как секрет из подкожной жировой ткани такого действия не оказывает [40]. Получены данные, что в развитии фиброза предсердий могут играть роль металлопротеиназы второго и седьмого типа, а также трансформирующий фактор роста (TGF) бета-1 [4].

Продуцируемые эпикардальным жиром интерлейкины (IL-6, IL-8, IL-1b) и фактор некроза опухоли альфа, также могут играть роль в генезе ФП, оказывая местное провоспалительное действие на миокард предсердий [47, 48]. Возможным механизмом аритмогенеза считается оксидативный стресс, поскольку выработка активных форм кислорода в эпикардальном жире человека выше, чем в подкожной жировой ткани [49].

Предсердный эпикардальный жир может участвовать в аритмогенезе и через воздействие на заключенные в нем вегетативные нервные сплетения [50–52], активация которых ведет к укорочению потенциала действия, ускорению транспорта кальция в миоциты предсердий [53, 54] и, по данным экспериментальных исследований, предшествует началу ФП [55]. Связь пароксизмальной ФП с изменением свойств эпикардального жира, локализуемого в области нервных сплетений, демонстрируют результаты исследования T. Kusayama et al. [21], в котором проведено сравнение плотности жировой ткани, окружающей левой предсердие, в группе больных пароксизмальной ФП ($n=32$) и в контрольной группе ($n=32$), сформированной методом подбора пар из лиц без ФП. При КТ определялась плотность предсердного жира в 5 зонах, соответствующих локализации вегетативных нервных сплетений, а также плотность подкожной жировой ткани. Сравнимые группы не различались по плотности подкожного жира, однако средняя плот-

ность предсердного жира у больных ФП была существенно выше, чем в контрольной группе: $-108,1 \pm 6,7$ против $-111,5 \pm 5,5$ единиц Хаунсфилда ($p=0,02$). Наиболее выраженными оказались различия плотности эпикардального жира в области Маршалловой связки ($-105,0 \pm 10,4$ против $-112,2 \pm 7,1$ HU, $p < 0,01$) и переднего правого вегетативного ганглия ($-107,7 \pm 7,4$ против $-111,8 \pm 5,8$ HU, $p=0,045$). Учитывая данные литературы о возрастании плотности эпикардального жира при его воспалении [56], авторы делают вывод, что воспаление эпикардального жира вокруг левого предсердия связано с наличием пароксизмальной ФП.

Все рассмотренные выше механизмы аритмогенного действия эпикардального жира могут участвовать не только в процессах ремоделирования миокарда предсердий, но и в активации триггеров ФП, то есть локализованных в области легочных вен источников эктопической активности, способных инициировать и поддерживать ФП [57–59].

Таким образом, спектр механизмов, потенциально способных реализовать аритмогенное действие эпикардального жира, достаточно широк, причем многие из этих механизмов предполагают наличие непосредственного контакта между эпикардальным жиром и миокардом предсердий. Это свидетельствует в пользу предположения о том, что именно периатриальный жир может играть ведущую роль в генезе ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования, проведенные с использованием МРТ и КТ, показали, что эпикардальное ожирение ассоциируется с повышением риска развития ФП и увеличением числа рецидивов аритмии после процедуры катетерной аблации. В ряде работ показано, что эпикардальный жир, непосредственно прилежащий к миокарду предсердий, обладает более выраженным проаритмическим действием, чем эпикардальный жир в целом. Локальное проаритмическое действие избытка предсердного жира может быть связано с жировой инфильтрацией миокарда предсердий, создающей предпосылки для развития его электрической неоднородности, служащей электрофизиологической основой ФП.

Имеются данные и о негативном влиянии избытка предсердного эпикардального жира на исходы кардиоверсии и риск развития кардиоэмболического инсульта у больных ФП. Однако эти вопросы представляются значительно менее изученными, нежели взаимосвязь между эпикардальным ожирением и исходами катетерной аблации. Возможно, это связано с тем, что МРТ или КТ входят в число исследований, проводимых при подготовке к катетерной аблации, но не являются методами выбора при подозрении на предсердное тромбообразование. С этой целью широко используется чреспищеводная ЭхоКГ, позволяющая, среди прочего, с высокой точностью измерять МПП и кумадинов гребень, размеры которых зависят от количества депонированного в них жира и могут служить характеристикой эпикардального ожирения. Возможно, использование этого метода позволит расширить наши знания о роли эпикардального ожирения в развитии тромбоэмболических осложнений при ФП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Е.С. Мазур — концепция статьи, интерпретация результатов, окончательная правка рукописи; В.В. Мазур — получение и анализ данных, интерпретация результатов, внесение в рукопись суще-

ственной правки; Н.Д. Баженов — получение данных, написание статьи; С.В. Колбасников — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки; О.В. Нилова — получение данных, написание статьи. 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.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 23. – №4. – С.7-13. [Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;23(4):7-13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>
2. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2019;8(1):28-36. doi: <https://doi.org/10.15420/aer.2018.76.2>
3. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016;9(12):28-36. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004378>
4. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2016;9(12):ehw045. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045>
5. Klein AL, Abbata S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):965-1012.e15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.023>
6. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардиальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.147. – №7. – С.178-184. [Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;26(7):178-184. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-178-184>
7. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2360-2372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>
8. Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):133-145. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.13825>
9. Leo L, Paiocchi V, Schlossbauer S, et al. The Intrusive nature of epicardial adipose tissue as revealed by cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Echogr*. 2019;29(2):45. doi: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_22_19
10. Skrabal C, Czaja J, Honz K, et al. Adiponectin - Its Potential to Predict and Prevent Coronary Artery Disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(04):201-206. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250211>
11. Kourliouros A, Karastergiou K, Nowell J, et al. Protective effect of epicardial adiponectin on atrial fibrillation following cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2011;39(2):228-232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.05.006>
12. Teixeira-Fernandez E, Eiras S, Salgado Somoza A, Gonzalez-Juanatey JR. Baseline epicardial adipose tissue adiponectin levels predict cardiovascular outcomes: A long-term follow-up study. *Cytokine*. 2012;60(3):674-680. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2012.08.012>
13. Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, et al. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2011;301(4):H1425-H1437. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2011>
14. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):363-371. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58>
15. Tsao H-M, Hu W-C, Wu M-H, et al. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. *Am J Cardiol*. 2011;107(10):1498-1503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.027>
16. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sanchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(3):356-362. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm606>
17. López-Candales A, Grewal H, Katz W. The Importance of Increased Interatrial Septal Thickness in Patients with Atrial Fibrillation: A Transesophageal Echocardiographic Study. *Echocardiography*. 2005;22(5):408-414. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2005.04088.x>
18. Lim HE, Na JO, Im S II, et al. Interatrial septal thickness as a marker of structural and functional remodeling of the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Korean J Intern Med*. 2015;30(6):808-820. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.6.808>
19. Park YM, Park HC, Ban J-E, et al. Interatrial septal thickness is associated with the extent of left atrial complex fractionated atrial electrograms and acute procedural outcome in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2015;30(6):808-820. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euu403>
20. Lai Y-H, Yun C-H, Su C-H, et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Res Pract*. 2016;3(1):5-15. doi: <https://doi.org/10.1530/ERP-15-0031>
21. Kusayama T, Furusho H, Kashiwagi H, et al. Inflammation of left atrial epicardial adipose tissue is associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68(5):406-411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.11.005>
22. Mahajan R, Kuklik P, Grover S, et al. Cardiovascular magnetic resonance of total and atrial pericardial adipose tissue: a validation study and development of a 3 dimensional pericardial adipose tissue model. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-73>
23. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left Atrial Epicardial Fat Volume Is Associated With Atrial Fibrillation: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6):73. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008232>
24. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304-310. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.45>
25. Parisi V, Petraglia L, Formisano R, et al. Validation of the echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue thickness at the Rindfleisch fold for the prediction of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(1):99-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.08.007>
26. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness. *Obesity*. 2008;16(4):887-892. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.6>
27. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-1319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013>

28. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355-383. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>
29. Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружиллов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 144. – №4. – С. 81-87. [Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;17(4):81-87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>
30. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *EP Eur*. 2017;19(5):747-752. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw398>
31. Iacobellis G, Zaki M, Garcia D, Willens H. Epicardial Fat in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Horm Metab Res*. 2014;46(08):587-590. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367078>
32. Sepehri Shamloo A, Dagnes N, Dinov B, et al. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *IJC Hear Vasc*. 2019;22(08):132-138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.01.003>
33. Chao T-F, Hung C-L, Tsao H-M, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Ablation Outcome of Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2013;8(9):e74926. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074926>
34. Özer S, Şahin M, Kutlu M. Relationship Between Epicardial Fat Thickness and Cardioversion Success in Patients with Atrial Fibrillation / Atrial Fibrilasyon Hastalarında Epikardiyal Yağ Kalınlığı ile Kardiyoversiyon Başarısı Arasındaki İlişki. *Sak Med J*. 2019;9(1):125-130. doi: <https://doi.org/10.31832/smj.486781>
35. Cosansu K, Yilmaz S. Is epicardial fat thickness associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):104900. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104900>
36. Tsao H-M, Hu W-C, Tsai P-H, et al. The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3260. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003260>
37. Mahajan R, Nelson A, Pathak RK, et al. Electroanatomical Remodeling of the Atria in Obesity. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12):1529-1540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.014>
38. Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, et al. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(5):E771-E780. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1610968114>
39. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53-61. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv625>
40. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv099>
41. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058>
42. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
43. Сапельников О.В., Куликов А.А., Черкашин Д.И., и др. Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16. – №1. – С. 118-125. [Sapelnikov OV, Kulikov AA, Cherkashin DI, et al. Atrial Fibrillation: Development Mechanisms, Approaches and Prospects of Therapy. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2020;16(1):118-125. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-15>
44. Wong CX, John B, Brooks AG, et al. Direction-dependent conduction abnormalities in the chronically stretched atria. *Europace*. 2012;14(7):954-961. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eur428>
45. Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):954-961. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000477>
46. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53-61. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv625>
47. Maan A, Mansour M, Ruskin J, et al. Role of Epicardial Fat in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Clinical Implications. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2013;4:1077-1082. doi: <https://doi.org/10.19102/icrm.2013.040104>
48. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al. Relation of Proinflammatory Activity of Epicardial Adipose Tissue to the Occurrence of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1505-1508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.005>
49. Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernández E, Fernández AL, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2010;299(1):H202-H209. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00120.2010>
50. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303772>
51. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: Three-year follow-up of a randomized study. *Hear Rhythm*. 2019;16(2):172-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.019>
52. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, et al. The Role of the Autonomic Ganglia in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1-2):1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.01.005>
53. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2009;6(12):S26-S34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.029>
54. Lin Y-K, Chen Y-J, Chen S-A. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: Implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses*. 2010;74(6):1026-1029. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.01.004>
55. Choi E-K, Shen MJ, Han S, et al. Intrinsic Cardiac Nerve Activity and Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmia in Ambulatory Dogs. *Circulation*. 2010;121(24):2615-2623. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919829>
56. Konishi M, Sugiyama S, Sato Y, et al. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):649-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.007>
57. Munger TM, Dong Y-X, Masaki M, et al. Electrophysiological and Hemodynamic Characteristics Associated With Obesity in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):851-860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.042>
58. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Does Location of Epicardial Adipose Tissue Correspond to Endocardial High Dominant Frequency or Complex Fractionated Atrial Electrogram Sites During Atrial Fibrillation? *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5(4):676-683. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.971200>
59. Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, et al. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: Its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Hear Rhythm*. 2014;11(8):1343-1351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.040>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мазур Евгений Станиславович**, д.м.н., профессор [**Evgeniy S. Mazur**, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4 [address: 4 Sovetskaya street, 170100 Tver, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>; eLibrary SPIN: 3898-6719. e-mail: mazur-tver@mail.ru

Мазур Вера Вячеславовна, д.м.н. [Vera V. Mazur, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>; eLibrary SPIN: 9798-0540; e-mail: vera.v.mazur@gmail.com

Баженов Николай Дмитриевич, к.м.н. [Nikolay D. Bazhenov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>; eLibrary SPIN: 1053-3892; e-mail: bazhenovnd@mail.ru

Колбасников Сергей Васильевич, д.м.н., профессор [Sergey V. Kolbasnicov, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-455X>; eLibrary SPIN: 2127-3801; e-mail: kabinet208@mail.ru

Нилова Оксана Владимировна, к.м.н. [Oksana V. Nilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0648-5358>; eLibrary SPIN: 1881-9917; e-mail: tevirp69@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Колбасников С.В., Нилова О.В. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 316–325. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12614>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Kolbasnicov SV, Nilova OV. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316–325. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12614>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:
Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
 - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<http://omet.endojournals.ru/>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
 в любом почтовом отделении связи.
 Индекс издания – 18351**

Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт <http://omet.endojournals.ru/>

