

ожирение и метаболизм

103

Научные
обзоры

175

Клинический
случай

180

Научные
исследования



СОДЕРЖАНИЕ

Научные обзоры

ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ: АНАЛИЗ СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ

Д.А. Танянский, А.Д. Денисенко 103

ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ, СНА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

Е.С. Цветкова, Т.И. Романцова, М.Г. Полуэктов, Г.Е. Рунова, И.В. Глинкина, В.В. Фадеев 112

ТИПЫ ОЖИРЕНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур 125

ОЖИРЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ?

А.В. Погодина, А.И. Романица, Л.В. Рычкова 132

ОЖИРЕНИЕ — ОСНОВА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.Ф. Вербовой, Н.И. Вербова, Ю.А. Долгих 142

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ АКРОМЕГАЛИИ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

О.О. Голоунина, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, Ж.Е. Белая 150

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ДЕТСТВА

Т.В. Чубаров, А.В. Бессонова, О.А. Жданова, А.И. Артюшенко, О.Г. Шаршова 163

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D

Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Л.Я. Рожинская 169

Случай из практики

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПО- И ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ. СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева 175

Научные исследования

ЧАСТОТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ У ЖЕНЩИН 25–45 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА

О.Д. Рымар, С.М. Воевода, Е.В. Шахтштейндер, Е.М. Стахнева, С.В. Мустафина, Л.В. Щербакова 180

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ACE, AGT, AGTR1, MTHFR И NOS3 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В КОРЕННОЙ МАЛОЧИСЛЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ШОРЦЕВ

Т.А. Мулерова, Д.П. Цыганкова, М.Ю. Огарков 190

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТФОРМИНА В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ПРИЕМОМ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, У ЖЕНЩИН: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.А. Юнилайнен, И.В. Олейчик, С.В. Сизов, П.А. Баранов, Е.Г. Старостина 198

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS2167270 ГЕНА ЛЕПТИНА (LEP) С ИНТЕНСИВНОСТЬЮ БОЛИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

М.Ю. Крылов, Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова 210

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДОМ И СИБУТРАМИНОМ

Г.А. Матвеев, Т.И. Голикова, А.А. Васильева, Е.Ю. Васильева, А.Ю. Бабенко, Е.В. Шляхто 218



ОЖИРЕНИЕ и МЕТАБОЛИЗМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18, №2 2021

Главный редактор – академик РАН
И.И. ДЕДОВ

Зам. гл. редактора – академик РАН
Мельниченко Галина Афанасьевна

Зав. редакцией – доктор мед. наук
Дзеранова Лариса Константиновна

Научный редактор – проф., д.м.н.
Романцова Татьяна Ивановна

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
Мкртумян А.М., профессор
Насонов Е.Л., академик РАН
Петеркова В.А., академик РАН
Пигарова Е.А., доктор мед. наук
Полуэктов М.Г., канд. мед. наук
Реброва О.Ю., профессор
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)
Вербовой А.Ф. (Самара, 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)
Третьяков Н.Д. (Киев, Украина)
Холодова Е.А. (Минск, Белоруссия)

Контакты редакции:

Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
e-mail: omet@endojournals.ru
WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Телефон: +7(906)702-71-08

Учредитель:

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

© ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава
России, 2021

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 26.05.2021 г.

Подписано в печать 22.07.21 г.

При перепечатке ссылка
на журнал «Ожирение
и Метаболизм» обязательна

OBESITY and METABOLISM

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL
JOURNAL

Volume 18 Issue 2 2021

Editor-in-Chief - IVAN I. DEDOV
MD, PhD, Professor, academician of RAS*

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

Managing editor – Dzeranova L.K.

Scientific editor – Romantsova T.I.

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)
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)
Pigarova E.A., MD, PhD (Moscow)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow)
Rebrova O.Y., MD, PhD, Professor (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)
Voznesenskaya 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)
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)
Vorobyev S.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Vorobobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhny Novgorod, Russia)

Contacts:

Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia
e-mail: omet@endojournals.ru
WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Phone: +7(906)702-71-08

Founders:

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

Publisher:

Endocrinology Reseach Centre

© Endocrinology Research Centre, 2021

*Russian Academy of Sciences

C O N T E N T S

Reviews

THE INFLUENCE OF ADIPONECTIN ON CARBOHYDRATES, LIPIDS, AND LIPOPROTEINS METABOLISM: ANALYSIS OF SIGNALING MECHANISMS

Tanyanskiy D.A., Denisenko A.D.103

THE IMPORTANCE OF MELATONIN IN THE REGULATION OF METABOLISM, EATING BEHAVIOR, SLEEP, AND THE PROSPECTS FOR THE USE OF MELATONIN DRUGS FOR OBESITY TREATMENT

Tsvetkova E.S., Romantsova T.I., Poluektov M.G., Runova G.E., Glinkina I.V., Fadeev V.V.112

TYPES OF OBESITY AND THEIR IMPACT ON LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Miklshanskaya S.V., Mazur N.A.125

OBESITY AND FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS: ARE THEY LINKED?

Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Rychkova L.V.132

OBESITY IS THE BASIS OF METABOLIC SYNDROME

Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Y.A.142

RESISTANCE TO DRUG TREATMENT OF ACROMEGALY AND WAYS TO OVERCOME IT

Golounina O.O., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Belaya Z.E.150

RISK FACTORS FOR OBESITY DEVELOPMENT IN DIFFERENT PERIODS OF CHILDHOOD

Chubarov T.V., Bessonova A.V., Zhdanova O.A., Artyushchenko A.I., Sharshova O.G.163

TO THE QUESTION OF THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF OBESITY ON THE LEVEL OF VITAMIN D

Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Y.169

Case report

DAILY CALCIUM PROFILE IN DIAGNOSIS OF HYPO- AND HYPERCALCEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM. CLINICAL CASE SERIES

Kovaleva E.V., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.175

Original studies

THE FREQUENCY OF METABOLIC SYNDROME AND ITS INDIVIDUAL COMPONENTS IN WOMEN AGED 25–45 YEARS, DEPENDING ON THE LEVEL OF PROLACTIN

Rymar O.D., Voevoda S.M., Shachtshneider E.V., Stakhneva E.M., Mustafina S.V., Shcherbakova L.V.180

POLYMORPHIC VARIANTS OF ACE, AGT, AGTR1, MTHFR AND NOS3 CANDIDATE GENES CONNECTED WITH ARTERIAL HYPERTENSION AS PART OF THE METABOLIC SYNDROME AMONG THE SHOR PEOPLE

Mulerova T.A., Tsygankova D.P., Ogarkov M.Y.190

EFFICACY OF METFORMIN FOR TREATMENT AND PREVENTION OF ANTIPSYCHOTIC-INDUCED OVERWEIGHT AND OBESITY IN WOMEN: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PROSPECTIVE PLACEBO-CONTROLLED STUDY

Yunilaynen O.A., Oleichik I.V., Sizov S.V., Baranov P.A., Starostina E.G.198

ASSOCIATION OF THE RS2167270 POLYMORPHISM OF THE LEPTIN GENE (LEP) WITH THE INTENSITY OF PAIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Krylov M.Y., Alekseeva L.I., Sharapova E.P.210

COMPARISON OF THE EFFECTS OF LIRAGLUTIDE AND SIBUTRAMINE IN OBESE PATIENTS

Matveev G.A., Golikova T.I., Vasileva A.A., Vasilieva E.Y., Babenko A.Y., Shlyakhto E.V.218

ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ: АНАЛИЗ СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ



© Д.А. Танянский*, А.Д. Денисенко

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Дисрегуляция функций жировой ткани вносит существенный вклад в патогенез метаболического синдрома, одного из наиболее распространенных в последние годы заболеваний. Жировая ткань представляет собой орган, секретирующий по меньшей мере несколько десятков сигнальных молекул, адипокинов. Одним из наиболее изученных и при этом загадочных адипокинов является адипонектин. Последнее обусловлено отсутствием четких представлений о биологической роли данного адипокина, наличием у него нескольких молекулярных форм с отличающейся активностью и нескольких типов рецепторов, локализованных практически во всех клетках организма. Цель данного обзора — обобщение и анализ имеющихся сведений о молекулярных механизмах влияния адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов. Поиск литературы проводился по ключевым словам «адипонектин» и «метаболический синдром» в базах Pubmed и Elibrary.ru за период с 1995 по 2021 гг.

По результатам анализа литературы сделано предположение об участии адипонектина в энергетическом обмене как гормона «сытости», способствующего утилизации и запасанию богатых энергией субстратов, жирных кислот и глюкозы, что предупреждает развитие или смягчает уже развившуюся инсулинорезистентность. Это способствует уменьшению количества триглицеридов и повышению уровня липопротеинов высокой плотности в плазме. Адипонектин оказывает влияние на метаболические процессы, активируя каскады AdipoR1-APPL1-LKB1-AMPK, AdipoR1-APPL1-p38, AdipoR2-PPAR α , а также, возможно, посредством активации церамидазного и фосфоинозитидного путей и инсулинового сигналинга. Помимо рецепторов AdipoR1/2, в эндотелиальных и мышечных клетках в передаче адипонектинового сигнала, возможно, участвует молекула адгезии Т-кадгерин. Механизмы передачи сигнала от Т-кадгерина, а также от AdipoR2 остаются невыясненными. Исследования, посвященные изучению механизмов действия отдельных молекулярных форм адипонектина, встречаются крайне редко. Проведенный анализ свидетельствует о сложном характере сигналинга адипонектина, многие механизмы которого остаются нераскрытыми, и, возможно, уже ближайшее будущее принесет нам существенный прогресс в этой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипонектин; ожирение; инсулинорезистентность; липопротеины; адипонектиновые рецепторы; АМФ-активируемая протеинкиназа; PPAR α .

THE INFLUENCE OF ADIPONECTIN ON CARBOHYDRATES, LIPIDS, AND LIPOPROTEINS METABOLISM: ANALYSIS OF SIGNALING MECHANISMS

© Dmitry A. Tanyanskiy*, Alexander D. Denisenko

Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Dysregulation of adipose tissue functions makes a significant contribution to the pathogenesis of metabolic syndrome, one of the most common diseases in recent years. Adipose tissue is an organ that secretes at least several dozen signaling molecules, adipokines. One of the most studied and at the same time mysterious adipokines is adiponectin. The latter is due to the lack of clear ideas about the biological role of this adipokine, the presence of its several molecular forms with different activity and several types of receptors to this adipokine localized in almost all cells of the body. The purpose of this review is to summarize and analyze the available information about the molecular mechanisms of the effect of adiponectin on metabolism of carbohydrates, lipids and lipoproteins. The literature search was conducted by the keywords "adiponectin" and "metabolic syndrome" in the Pubmed and Elibrary.ru databases for the period from 1995 to 2021.

According to the results of the literature analysis, it is assumed that adiponectin is involved in energy metabolism as a «satiety» hormone that promotes the utilization and storage of energy-rich substrates, fatty acids and glucose, which prevents the development or mitigates the already developed insulin resistance. This reduces the amount of plasma triglycerides and increases the level of high-density lipoproteins in the plasma. Adiponectin affects metabolic processes by activating the AdipoR1-APPL1-LKB1-AMPK, AdipoR1-APPL1-p38, AdipoR2-PPAR α cascades, and possibly by activating the ceramidase and phosphoinositide pathways and insulin signaling. In addition to the AdipoR1/2 receptors, the adhesion molecule T-cadherin may be involved in the transduction of the adiponectin signal in endothelial and muscle cells. The mechanisms of signal transduction from T-cadherin, as well as from AdipoR2, remain unclear. Studies on the mechanisms of the action of individual molecular forms of adiponectin are extremely rare. The analysis shows the complex nature of adiponectin signaling, many of the mechanisms of which remain undiscovered, and it is possible that the near future will bring us significant progress in this area.

KEYWORDS: adiponectin; obesity; insulin resistance; lipoproteins; adiponectin receptors; AMP-activated protein kinase; PPAR α .

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань длительное время рассматривалась главным образом как место хранения избытка энергии в виде триглицеридов (ТГ), а также как ткань, которая изолирует и механически поддерживает внутренние органы. Однако открытие в 1994 г. лептина — «фактора сытости», продуцируемого главным образом адипоцитами, обнаружило еще одну функцию жировой ткани. Было установлено, что эта ткань секретирует сигналы, регулирующие потребление пищи и расход энергии, таким образом координируя изменения в балансе энергии и питательный статус всего организма. Позже было открыто множество факторов, секретируемых жировой тканью, что позволило расценивать ее как эндокринный орган. Некоторые из этих факторов могут прямо стимулировать развитие жировой ткани, обеспечивая наличие здоровой жировой ткани, способной удовлетворить все требования, которые выдвигает необходимость хранения энергии, вытекающее из положительного энергетического баланса [1].

Из множества регуляторных молекул, секретируемых жировой тканью, пожалуй, наибольшее внимание исследователей вызывает адипонектин, открытый в середине 90-х годов прошлого века [2]. Это связано не только с тем, что в отличие от большинства адипокинов продукция адипонектина при ожирении уменьшается, но и с чрезвычайно широким спектром тканей-мишеней и биологических эффектов этого белка. При этом изучение физиологической роли адипонектина и его биологических эффектов значительно осложнялось наличием у адипонектина нескольких обладающих различной биологической активностью молекулярных форм и по меньшей мере двух типов рецепторов, локализованных практически во всех клетках организма [3]. В связи с этим расшифровка механизмов передачи адипонектинового сигнала в клетку является весьма актуальной как для понимания влияния этого белка на разные типы тканей, так и возможного терапевтического вмешательства в эти эффекты.

Целью данного обзора является анализ современных сведений о сигнальных путях и молекулярных механизмах влияния адипонектина на энергетический обмен, т.е. на обмен углеводов, липидов и липопротеинов (ЛП). Поиск литературных источников проводился по ключевым словам «адипонектин» и «метаболический синдром» в базах Pubmed и Elibrary.ru за период с 1995 по 2021 гг.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ АДИПОНЕКТИНА

Адипонектин циркулирует в крови в виде разнообразных молекулярных форм: тримеров, гексамеров и мультимеров [4]. Каждый мономер адипонектина (~30 кДа) состоит из четырех последовательных участков: N-концевая сигнальная последовательность, варибельный фрагмент (негомологичный другим белкам), коллагеноподобный домен и C-концевой глобулярный домен [2]. Составляющий чуть больше половины массы белка глобулярный домен адипонектина может отщепляться в ходе ограниченного протеолиза; небольшие количества данного фрагмента обнаружены в плазме человека [5]. По-видимому, отщепление глобулярного до-

мена адипонектина происходит в тканях под действием различных протеаз; специфический фермент, осуществляющий расщепление адипонектина, не обнаружен [6]. Показано, что глобулярная форма адипонектина обладает биологической активностью [3, 5]. Однако играет ли данная форма адипонектина какую-либо роль в организме, остается невыясненным.

Согласно данным криоэлектронной микроскопии, тримеры представляют собой структуры в виде трех головок, образованных глобулярными доменами адипонектина, располагающихся на едином стебле, состоящем из тройной спирали коллагеноподобных доменов. В построении гексамеров участвуют 2 тримера, скрепленные параллельно друг другу. Они ориентированы головка к голове и напоминают букву «Y». Мультимеры образуются путем закручивания вокруг единого стержня коллагеноподобных доменов тримеров и гексамеров. Тем самым формируется «букет бутонов», похожий по структуре на C1q компонент комплемента, маннансвязывающий лектин и ряд других подобных мультимерных белков [4].

Мультимеризация адипонектина протекает внутриклеточно с участием шаперонов эндоплазматического ретикулума (ЭПР) BiP, ERp44, а также фолдазы Ero1-L α и протеин-дисульфид-изомеразы DsbA-L [7, 8]; в кровяном русле взаимопревращения молекулярных форм адипонектина не происходит [9]. Описаны точечные мутации в гене адипонектина, в результате чего синтезируется белок с нарушенной способностью образовывать мультимерные формы [10, 11].

Олигомеры и мультимеры адипонектина имеют разную тропность к рецепторам и, как следствие, могут оказывать разные биологические эффекты [3, 12–14]. В связи с этим одним из способов регуляции как продукции адипонектина, так и его биологических эффектов является изменение степени его мультимеризации, что достигается путем изменения концентрации в клетках шаперонов [8, 15].

И, наконец, следует отметить, что концентрация адипонектина у женщин в среднем выше, чем у мужчин, особенно это касается высокомолекулярных форм: содержание мультимеров адипонектина в плазме у женщин примерно в 3 раза больше, чем у мужчин [10].

ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ

В отличие от остальных адипокинов, продукция адипонектина жировой тканью и его концентрация в крови при ожирении снижаются [16], при этом синтез адипонектина в дифференцирующихся адипоцитах, наоборот, увеличивается [2]. Сам адипонектин как раз и усиливает дифференцировку адипоцитов [17, 18]. В связи с этим снижение продукции адипонектина при ожирении можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма, направленного на ограничение роста жировой ткани. Механизм данной обратной связи остается невыясненным.

Адипонектин оказывает широкий спектр метаболических влияний. Прежде всего, действие адипонектина направлено на регуляцию энергетического обмена. Так, наряду с ускорением созревания адипоцитов этот адипокин активирует захват ими глюкозы

и жирных кислот (ЖК) [17, 19] и подавляет липолиз ТГ и освобождение ЖК из жировой ткани [20, 21], что приводит к увеличению отложения липидов в адипоцитах и экспансии жировой ткани. Помимо этого, адипонектин стимулирует синтез и секрецию жировыми клетками липопротеинлипазы, фермента, расщепляющего ТГ плазменных ЛП и высвобождающего ЖК, что также способствует их захвату адипоцитами [22]. Одновременно с этим адипонектин индуцирует захват и расщепление ЖК и глюкозы в мышцах с активацией синтеза белка, разобщающего окисление и фосфорилирование [5, 23–25], который позволяет осуществлять «сжигание» богатых энергией субстратов без избыточного накопления АТФ и НАДН, мощных аллостерических ингибиторов цикла Кребса. Хорошо согласуется с указанными эффектами адипонектина и его способность снижать инсулинорезистентность (ИР) [24, 26, 27], что приводит к увеличению захвата и расщепления глюкозы мышцами и жировой тканью (это необходимо для отложения ЖК в виде ТГ, т.к. жировая ткань практически не захватывает глицерин из крови).

Таким образом, адипонектин является своего рода «гормоном сытости», способствующим утилизации и запасанию богатых энергией субстратов (ЖК и глюкозы),

что предупреждает развитие или смягчает уже развившуюся ИР. В дополнение к этому адипонектин и сам обладает некоторыми инсулиноподобными эффектами: способствует захвату глюкозы мышцами и жировой тканью с помощью Глут-4 [17], подавляет глюконеогенез в печени [28], подавляет липолиз в жировой ткани [20, 21].

Активируемый адипонектином захват ЖК жировой тканью и мышцами, наряду с подавлением их освобождения из жировой ткани, приводит к снижению концентрации ЖК в крови и, следовательно, к уменьшению их поступления в печень. Это, в свою очередь, вызывает замедление синтеза и секреции ТГ печенью, т.е. приводит к снижению содержания ТГ в крови, чему также способствует ускорение расщепления ТГ в кровотоке под действием липопротеиновой липазы (рис. 1).

Перечисленные выше биологические эффекты адипонектина хорошо согласуются с многочисленными клиническими наблюдениями. Так, установлено, что при снижении содержания адипонектина в крови у лиц с ожирением его концентрация отрицательно коррелирует с ИР, плазменными концентрациями ЖК, ТГ и положительно — с концентрацией в плазме холестерина ЛП высокой плотности (ХС ЛПВП) [29]. С указанными параметрами коррелирует преимущественно содержание

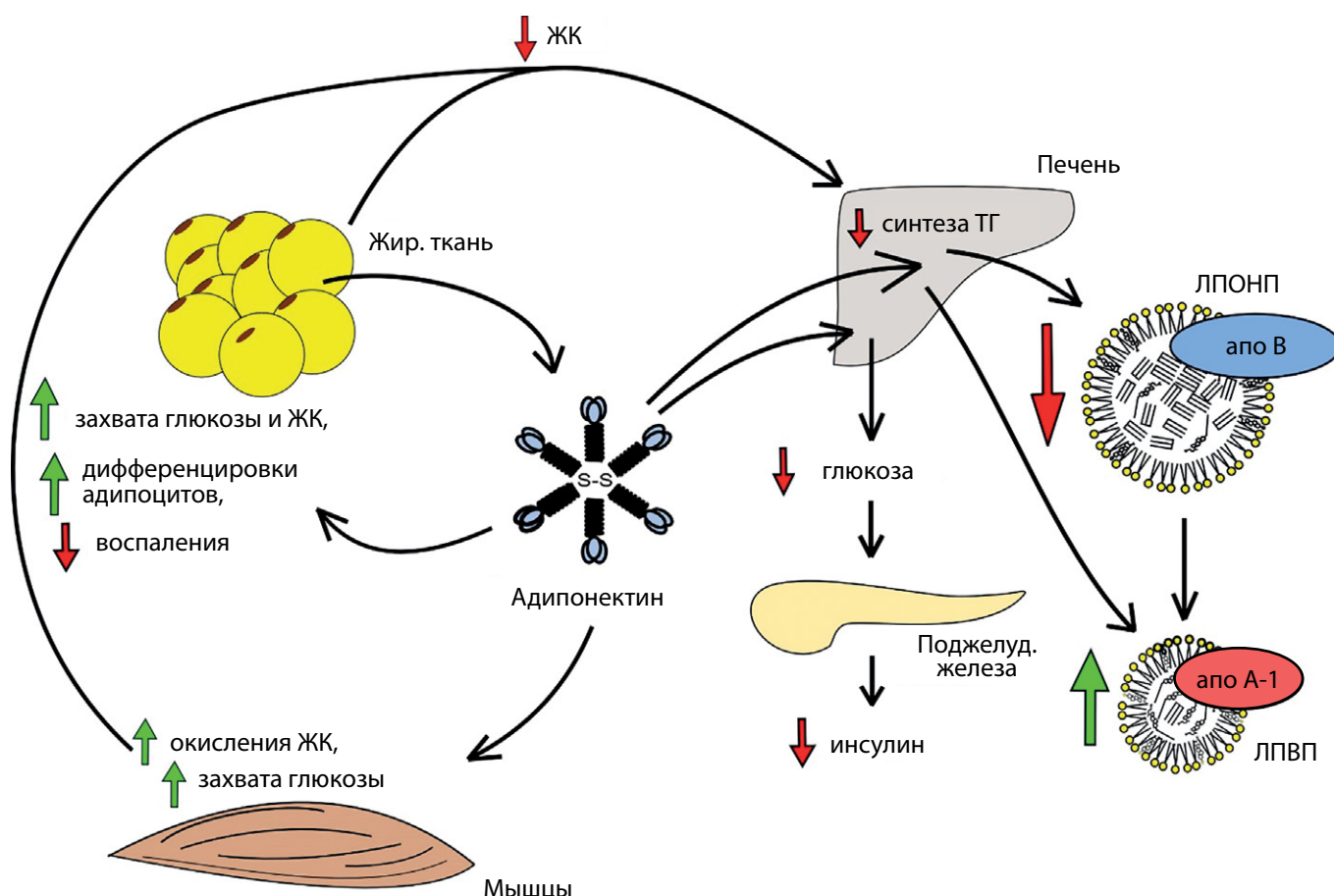


Рисунок 1. Метаболические эффекты адипонектина.

После секреции адипоцитами адипонектин (на схеме представлена мультимерная форма) оказывает целый ряд метаболических воздействий на различные органы и ткани, в первую очередь на жировую ткань, печень и мышцы. Результатом указанных воздействий (увеличение окисления ЖК и захвата глюкозы тканями, снижение синтеза ТГ и глюкозы в печени, противовоспалительный эффект) являются повышение чувствительности тканей к инсулину и снижение атерогенности липопротеинового профиля плазмы (уменьшение концентрации ЛПОНП и повышение концентрации ЛПВП). Адипонектин оказывает также непосредственное влияние на секрецию гепатоцитами апо А-1 и В. ЖК — жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; апо — аполипопротеин.

мультимерной, но не олигомерных форм адипонектина в плазме [30]. Данные множественного регрессионного анализа свидетельствуют, что плазменные концентрации адипонектина и лептина являются независимыми детерминантами ИР [31]. Помимо этого, содержание адипонектина являлось независимой детерминантой концентрации ТГ [32], ХС ЛПВП [33] либо обоих липидных показателей [29]. Положительная взаимосвязь между концентрациями в плазме адипонектина и ХС ЛПВП может быть обусловлена снижением плазменного уровня ТГ под действием адипонектина [22] и, как следствие, — замедлением катаболизма ЛПВП [34] либо стимулирующим влиянием адипонектина на синтез аполипопротеина (апо) А-1 в печени [22, 35] (рис. 1). Адипонектин подавляет секрецию гепатоцитами апоВ, что может способствовать снижению уровня апоВ-содержащих ЛП под влиянием данного адипокина [35].

По другим данным, концентрация адипонектина не являлась независимой детерминантой содержания ЛП в крови [36]. Возможно, такие противоречия объясняются преимущественно опосредованным характером взаимосвязи уровня адипонектина со спектром плазменных ЛП.

Гиперэкспрессия гена адипонектина у животных, а также введение им рекомбинантного адипонектина предотвращали развитие ИР, индуцированной высокожировым рационом, а также вызывали снижение содержания в плазме ЖК и ТГ [5, 22, 28, 37, 38]. Нокаут гена адипонектина, наоборот, приводил к развитию умеренной ИР, повышению уровня ЖК и гипертриглицеридемии [26, 39, 40].

И, наконец, мутации гена адипонектина, препятствующие его мультимеризации, приводят к снижению содержания этого адипокина в крови, особенно его высокомолекулярных форм, и к раннему развитию ожирения и метаболического синдрома у таких лиц [10, 11]. Имеются сведения, что у пациентов с мутацией гена адипонектина экспрессия этого белка в жировой ткани повышена, а его рецепторы — снижена [11].

Помимо вышеизложенных путей, адипонектин способен влиять на метаболические процессы за счет цитокиноподобного действия. Так, гиперэкспрессия гена адипонектина в жировой ткани у мышей с ожирением приводила к снижению инфильтрации жировой ткани мононуклеарами и локальной выработки провоспалительных цитокинов [18]. Подавление адипонектином воспалительного процесса в жировой ткани может приводить к уменьшению ИР и дислипидемии, индуцированных действием провоспалительных цитокинов [41].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ АДИПОНЕКТИНА

Адипонектин реализует свои воздействия через специфические рецепторы двух типов: AdipoR1 и AdipoR2. Указанные рецепторы представлены практически во всех клеточных типах и тканях; наибольшая экспрессия AdipoR1 найдена в сердечной и скелетных мышцах, печени, лейкоцитах, мозге, легких, а AdipoR2 — в мышцах, печени и легких [3]. AdipoR1 и AdipoR2 представляют собой трансмембранные белки, содержащие по 7 трансмембранных доменов и имеющие гомологию в 66,7%. Их N-концы повернуты внутрь клетки, в то вре-

мя как C-концы — наружу, что с точностью до наоборот отражает топологию G-белок-связанных рецепторов [3]. AdipoRs принадлежат к семейству прогестероновых и адипонектиновых рецепторов (PAQR) [42]. Гомология AdipoRs с рецепторами, связанными с G-белками, весьма низкая [3].

По данным рентгеноструктурного анализа, в трансмембранном районе AdipoR1 найден сайт связывания цинка, координированный тремя остатками гистидина II и VII трансмембранных спиралей и аспартата III спирали [43]. Цинксвязывающий мотив участвует в активации адипонектином АМРК (АМФ-активируемой протеинкиназы) и PPAR-α (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-альфа) (см. ниже). Аналогичный сайт связывания цинка содержит мембранный тип щелочной церамидазы, включающей в себя также 7 трансмембранных спиральных участков и формирующий цинковый каталитический центр, отвечающий за церамидазную активность [44]. Хотя функциональная связь между активностью адипонектиновых рецепторов и активностью церамидазы была продемонстрирована [42, 45], подтверждений тому, что подобной активностью наделены сами адипонектиновые рецепторы, до сих пор не найдено [46].

AdipoR1 с высоким сродством связывается с олигомерными формами адипонектина и с глобулярным адипонектином, в то время как AdipoR2 с умеренным сродством взаимодействует со всеми молекулярными формами адипонектина [3]. Те же авторы показали, что нокаут гена *AdipoR1*, либо *AdipoR2*, либо нокаут обоих генов у мышей приводил к снижению чувствительности к инсулину и повышению содержания ТГ в печени [47]. Следует отметить, что экспрессия адипонектиновых рецепторов при ожирении у мышей снижена, что, наряду с уменьшением концентрации самого адипонектина в крови, приводит к ослаблению регуляторных влияний этого белка на различные ткани [48].

Передача сигнала от обоих адипонектиновых рецепторов на внутриклеточные сигнальные пути осуществляется с помощью адаптерного белка APPL1 (адаптерный белок, содержащий фосфотирозин-связывающий домен и последовательность лейциновой застёжки 1) [49]. APPL1 — сильно гидрофильный белок, не содержит трансмембранных доменов, но содержит несколько структурных и функциональных доменов. APPL1 своим C-концевым доменом прямо связывается с внутриклеточными доменами AdipoR2 и AdipoR1 и после взаимодействия последних с адипонектином передает сигнал за счет изменения конформации без фосфорилирования рецептора или адаптерного белка. Так, после взаимодействия адипонектина с AdipoR1 связанный с ним APPL1 за счет прямого контакта активирует протеиновую фосфатазу 2A (PP2A) и ингибирует протеинкиназу Cε (PKCε), что приводит к дефосфорилированию печеночной киназы B1 (LKB1) и транслокации ее из ядра в цитоплазму [50]. В цитоплазме LKB1 фосфорилирует АМРК в положении Тре-172, что приводит к активации фермента [51]. АМРК является важнейшей киназой, осуществляющей регуляцию энергетического обмена в клетке. При снижении концентрации АТФ и повышении АМФ и АДФ происходит активация АМРК, которая восстанавливает энергетический баланс клетки, стимулируя катаболические

процессы, генерирующие АТФ (захват и окисление ЖК и глюкозы), и подавляя анаболические процессы (синтез белка, ЖК, холестерина и гликогена, глюконеогенез), расходующие АТФ [52]. Активированная AMPK обеспечивает и большинство описанных эффектов адипонектина.

Так, AMPK катализирует реакцию фосфорилирования ацетил-КоА карбоксилазы-1 (ACC-1), ключевого фермента синтеза ЖК, что приводит к снижению его активности. Поскольку продукт реакции, катализируемой ACC, малонил-КоА, является ингибитором карнитин-пальмитоил-трансферазы 1 типа, обеспечивающего транспорт ЖК в митохондрии, скорость β -окисления на фоне подавления активности ACC-1 возрастает. Таким образом, увеличение активности AMPK, с одной стороны, может приводить к снижению синтеза в клетке ЖК и ТГ, а с другой — к повышению скорости окисления ЖК [52].

Кроме того, AMPK регулирует данные процессы на генетическом уровне, фосфорилируя транскрипционные регуляторы данных путей, SREBP-1c (белок, связывающийся со стерол-регулируемым элементом-1с) и PGC-1 α (коактиватор фактора транскрипции PPAR γ -1 α) [53, 54]. Активация последнего под влиянием адипонектина приводит к усилению биогенеза митохондрий и окислительного метаболизма в мышечных клетках.

После взаимодействия адипонектина с AdipoR1 адаптерный белок APPL1 стимулирует также MAPK (митоген-активируемую протеинкиназу) p38 при участии киназ TAK (киназы, активируемой трансформирующим фактором роста-бета) и MKK3 (киназы MAPK-3) [55]. Как и AMPK, киназа p38 также опосредует ряд биологических эффектов адипонектина (влияние на биогенез митохондрий в мышцах, на захват глюкозы клетками и т.д.) [40].

Кроме того, адипонектин может активировать утилизацию энергетически богатых субстратов и AMPK-независимым путем. В этом случае адипонектин взаимодействует с AdipoR2, который передает сигнал на PPAR α , являющийся активатором транскрипции ферментов пероксисомального и митохондриального окисления ЖК, а также активатором белка, разобщающего окисление и фосфорилирование [3, 56]. Механизмы передачи сигнала от AdipoR2 на PPAR α остаются неизвестными. Как и в случае с AdipoR1, скорее всего, в этом процессе принимает участие белковый адаптер APPL1 [49].

В клетках млекопитающих имеется еще один адаптерный белок — APPL2, который является изоформой APPL1, гомология между ними 45%. APPL2, подобно APPL1, имеет несколько функционально-структурных доменов. Показано, что APPL2 негативно модулирует сигналинг адипонектина в скелетных мышцах. APPL2 прямо связывается с AdipoR1 или AdipoR2, таким образом препятствуя связыванию APPL1 с рецепторами, конкурентно блокируя адипонектиновый сигналинг через оба эти рецептора. Кроме того, APPL2 образует гетеродимеры с APPL1, снижая связывание последнего с AdipoRs и блокируя действие адипонектина. При этом сам адипонектин, а также инсулин способны вызывать диссоциацию APPL1/APPL2 гетеродимеров. Роль APPL2 в регуляции передачи адипонектинового сигнала окончательно не выяснена [57].

Как указывалось ранее, адипонектин повышает чувствительность клеток к инсулину. В скелетных мышцах адипонектин индуцирует фосфорилирование тирозина

субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) и последующую активацию киназы Akt, ингибируя фосфорилирование киназы p70 S6K и фосфорилирование серина в IRS-1, таким образом способствуя передаче инсулинового сигнала. Кроме того, активированная адипонектином AMPK ингибирует mTOR (мишени рапамицина млекопитающих). Далее происходит снижение активности мишени mTOR, p70 S6 киназы, которая подавляет путем фосфорилирования по остаткам серина активность IRS-1 [58]. Кроме того, адипонектин повышает чувствительность к инсулину, активируя аутофагию в мышечных клетках, возникающую вследствие ЭПР- и окислительного стресса на фоне хронической гипергликемии и высокожировой нагрузки [38, 59]. Описан также и возможный механизм повышения чувствительности к инсулину с участием APPL1, который может облегчать взаимодействие инсулинового рецептора с IRS-1 [60].

Помимо повышения чувствительности тканей к инсулину, адипонектин стимулирует захват глюкозы скелетными миоцитами и адипоцитами при помощи нескольких сигнальных путей: AMPK [17, 49, 61], киназы p38 [49, 62] и Akt [49]. Все они сводятся к транслокации Глут-4 на клеточную мембрану посредством активации ГТФазы Rab5 и/или стимуляции экспрессии гена *SLC2A4*, кодирующего Глут-4, через активацию регулятора транскрипции MEF-2.

Подавление адипонектином продукции глюкозы гепатоцитами происходит несколькими путями. Во-первых, активированная при участии LKB-1 AMPK осуществляет фосфорилирование CRTC2, транскрипционного коактиватора CREB (белка, связывающего цАМФ-распознающий элемент), отвечающего за индукцию транскрипции генов глюконеогенеза, *PEPCK* (фосфоенолпируват карбоксикиназы) и *G6PC* (глюкозо-6-фосфатазы) [63]. Фосфорилирование белка CRTC2 приводит к блокированию транслокации данного фактора в ядро клетки, в результате чего транскрипционная активность CREB уменьшается [63, 64]. Кроме того, повышение чувствительности клеток к инсулину также будет способствовать подавлению глюконеогенеза, в частности посредством Akt-зависимого фосфорилирования и деградации FOXO1 (forkhead box protein O1), еще одного транскрипционного активатора генов глюконеогенеза [64].

Другим возможным путем передачи сигнала от адипонектиновых рецепторов является стимуляция церамидной активности. Как уже отмечалось, такой активностью, вероятно, обладают сами AdipoRs, хотя прямых доказательств этому нет [42, 45, 46]. Активация в различных тканях (в печени, в жировой ткани, в кардиомиоцитах, β -клетках поджелудочной железы) AdipoR1 и AdipoR2 приводит к снижению концентрации в них церамидов и повышению концентрации продукта их деацилирования, сфингозина, который далее претерпевает фосфорилирование с образованием биологически активного продукта — сфингозин-1-фосфата (S1P) [42, 45]. В свою очередь, S1P активирует G-белок-связанные S1P-рецепторы, некоторые из которых передают сигнал в клетку по фосфоинозитидному механизму [65]. Одним из последствий активации S1P-рецепторов может служить активация в клетке AMPK в результате выброса ионов Ca^{2+} в цитозоль с последующей активацией киназы CaMKK [42]. С другой стороны, поскольку накопление церамидов

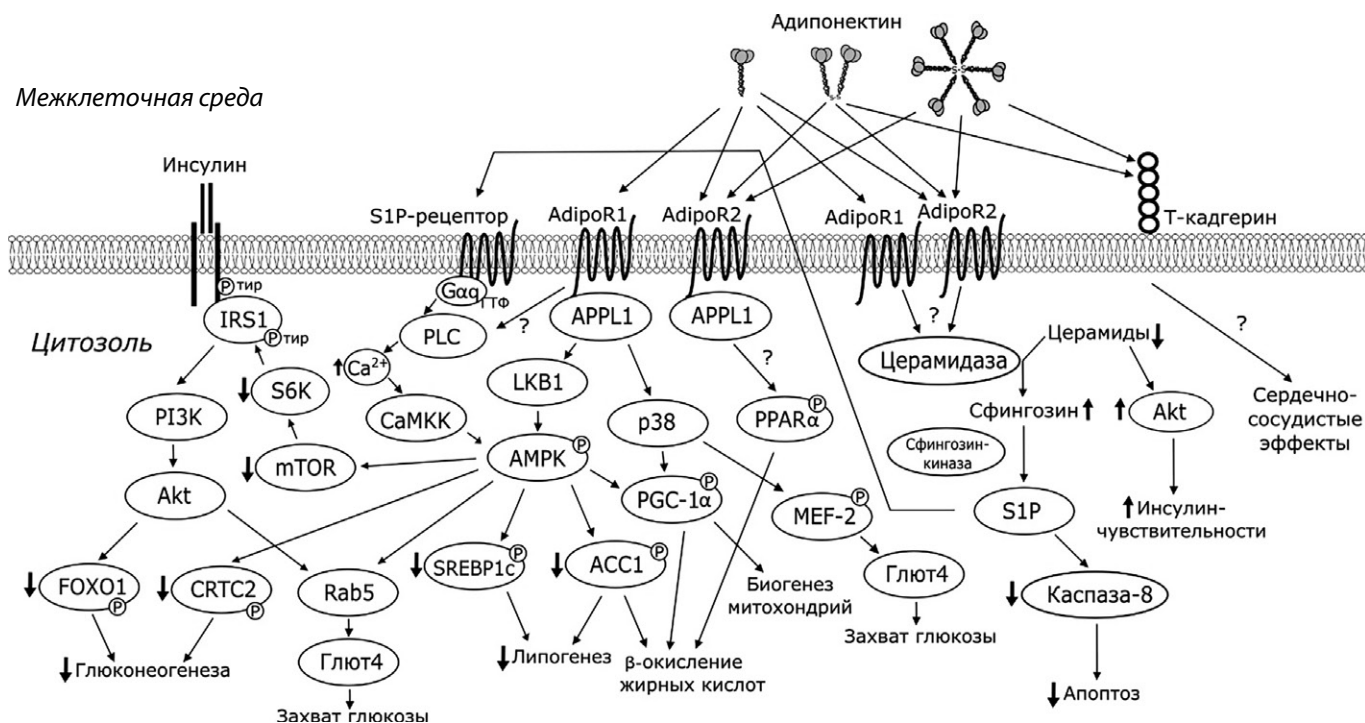


Рисунок 2. Сигнальные пути адипонектина.

Адипонектин оказывает влияние на метаболические процессы посредством активации следующих сигнальных каскадов: AdipoR1-APPL1-LKB1-AMPK, AdipoR1-APPL1-p38, AdipoR2-PPAR α , церамидазный и фосфоинозитидный пути. Адипонектин также оказывает ряд воздействий посредством повышения активности инсулинового сигналинга. Помимо AdipoR1/2, в эндотелиальных и мышечных клетках в передаче адипонектинового сигнала участвует молекула адгезии Т-кадгерин. Поскольку Т-кадгерин лишен трансмембранного и внутриклеточного доменов, механизмы передачи сигнала от данного рецептора на внутриклеточные сигнальные молекулы остаются невыясненными. Обозначения аббревиатур и остальные пояснения в тексте.

в жировой ткани, в мышцах и в печени приводят к подавлению инсулинового сигнала за счет ингибирования киназы Akt [66], уменьшение концентрации церамидов при активации AdipoRs является одним из возможных механизмов повышения чувствительности к инсулину под влиянием адипонектина [46]. Косвенным подтверждением тому является повышение чувствительности к инсулину на фоне возрастания церамидазной активности в печени и жировой ткани у мышей с гиперэкспрессией адипонектиновых рецепторов [45].

Помимо адипонектиновых рецепторов AdipoR1/2, некоторые клетки, прежде всего эндотелиальные и мышечные клетки, взаимодействуют с адипонектином посредством белка адгезии Т-кадгерина [12]. На клеточной мембране Т-кадгерин закреплен при помощи гликозил-фосфатидилинозитольного якоря [12]. Вероятно, в передаче сигнала от данного рецептора участвуют липидные рафты цитоплазматической мембраны [67]. Т-кадгерин взаимодействует с гексамерами и мультимерами, но не с тримерами адипонектина [12]. Установлены сайты Т-кадгерина, участвующие в связывании адипонектина: из 5 внеклеточных кадгериновых повторов Т-кадгерина (EC) с адипонектином взаимодействуют располагающиеся на конце рецептора домены EC1 и EC2, ответственные также за межклеточную адгезию [68]. По мнению Denzel et al. (2010) [69] и Matsuda et al. (2015) [70], Т-кадгерин служит для аккумуляции адипонектина в тканях, в которых данный адипокин не синтезируется или синтезируется в небольших количествах, — в мышцах, сердце и аорте. Нокаут гена, кодирующего Т-кадгерин, у мышей элиминирует благоприятные эффекты адипонектина на реваску-

ляризацию тканей после ишемии [13, 69] и на атерогенез у апоЕ-дефицитных мышей [71].

Помимо адипонектина, Т-кадгерин связывает и ряд других лигандов, одним из которых являются ЛП низкой плотности (ЛПНП) [67]. Последние, благодаря указанному взаимодействию, приводящему к мобилизации внутриклеточного Ca²⁺, запускают миграцию и пролиферацию сосудистых гладких миоцитов *in vitro*. Адипонектин подавляет Ca²⁺-сигнализацию ЛПНП, конкурируя с последними за связывание с Т-кадгерином [67]. С этими данными хорошо согласуются сведения о способности адипонектина связываться с ЛПНП плазмы, что приводит к изменению их взаимодействия с клетками [72]. Релевантность полученных данных физиологии ЛПНП и адипонектина *in vivo*, как и механизмы передачи сигнала от Т-кадгерина на внутриклеточные мишени, остаются невыясненными.

Рассмотренные выше сигнальные пути адипонектина схематично представлены на рис. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные свидетельствуют о выраженном своеобразии адипонектина как гормона (сигнальной молекулы). Это прежде всего высокая (на 3–6 порядков выше, чем других гормонов) и практически постоянная концентрация в крови. Если к этому добавить наличие у адипонектина нескольких молекулярных форм, обладающих различным сродством к нескольким типам рецепторов с различными сигнальными цепочками, то становятся понятными противоречивость и даже некоторая необъяснимость описанных эффектов адипонектина.

К тому же остается малоизученной регуляция синтеза адипонектина и, в особенности, формирования его молекулярных форм.

Можно предполагать, что реализация влияния адипонектина зависит не столько от концентрации его в крови, сколько от реакции клеток на этот белок, т.е. от наличия того или иного типа рецепторов (которые, возможно, еще не все известны), от наличия, концентрации и активности того или иного типа адаптерного белка, конкурирующих между собой, а также от «доступности» сигнальных цепочек, используемых и другими сигнальными молекулами. В качестве доказательств такого предположения можно привести данные о влиянии на эффекты адипонектина не только инактивации (нокаут или нокдаун) или активации (сверхэкспрессия) адипонектиновых рецепторов, но и адаптерных белков [73]. Нельзя упускать из виду, что один из основных путей передачи адипонектинового сигнала в клетке осуществляется с использованием АМРК, которая ингибируется АТФ, следовательно, энергетический баланс клетки может оказывать существенное модулирующее действие на эффекты адипонектина.

Очевидно, раскрыты далеко не все сигнальные цепочки адипонектина. Все еще требуют изучения меха-

низмы передачи сигнала адипонектина через AdipoR2, а также через T-кадгерин. Кроме того, исследования, посвященные изучению механизмов действия отдельных молекулярных форм адипонектина, встречаются крайне редко. Все вышесказанное говорит о сложном характере сигналинга адипонектина, многие механизмы которого остаются нераскрытыми, и, возможно, уже ближайшее будущее принесет нам существенный прогресс в этой области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по госзаданию, шифр НИР 0557-2019-0011.

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

Участие авторов. Тянянский Д.А. — литературный поиск, анализ, написание текста и редактирование статьи; Денисенко А.Д. — литературный поиск, анализ, написание текста и редактирование 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

- Sethi J K, Vidal-Puig A J. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res*. 2007;48:1253-1262. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R700005-JLR200>
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270:26746-26749. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423:762-769. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01705>
- Tsao TS. Assembly of adiponectin oligomers. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(2):125-136. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9256-6>
- Fruebis J, Tsao T-S, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:2005-2010. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.041591798>
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Generation of globular fragment of adiponectin by leucocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. *Endocrinology*. 2005;146:790-796. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1096>
- Wang ZV, Scherer PE. Dsba-L is a versatile player in adiponectin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(47):18077-18078. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0810027105>
- Liu M, Xiang R, Wilk SA, et al. Fat-specific Dsba-L overexpression promotes adiponectin multimerization and protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2012;61(11):2776-2786. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0169>
- Pajvani U, Du X, Combs T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. *J Biol Chem*. 2003;278:9073-9085. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M207198200>
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003;278(41):40352-40363. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M300365200>
- Bueno AC, Sun K, Martins CS, et al. Antonini SR. A novel ADIPOQ mutation (p.M40K) impairs assembly of high-molecular-weight adiponectin and is associated with early-onset obesity and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E683-E693. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3009>
- Hug C, Wang J, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(28):10308-10313. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403382101>
- Parker-Duffen J, Nakamura K, Silver M, et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem*. 2013;288:24886-24897. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.454835>
- Wanninger J, Liebisch G, Eisinger K, et al. Adiponectin isoforms differentially affect gene expression and the lipidome of primary human hepatocytes. *Metabolites*. 2014;4(2):394-407. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo4020394>
- He Y, Lu L, Wei X, et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF- α . *Endocrine*. 2016;51:456-468. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0741-4>
- Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожьева И.А., и др. Экспрессия гена ADIPOQ в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения // *Цитология*. — 2018. — Т. 60. — №7. — С. 531-535. [Razgildina ND, Brovin DL, Pobozheva IA, et al. Adiponectine gene expression in subcutaneous and intra-abdominal adipose tissue in women with varying degrees of obesity. *Tsitologiya*. 2018;60:531-535. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.07.08>
- Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*. 2005;46(7):1369-1379. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M400373-JLR200>
- Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*. 2007;117:2621-2637. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI31021>
- Wu X, Motoshima H, Mahadev K, et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*. 2003;52:1355-1363. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.6.1355>
- Qiao L, Kinney B, Schaack J, Shao J. Adiponectin inhibits lipolysis in mouse adipocytes. *Diabetes*. 2011;60(5):1519-1527. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-1017>
- Wedellova Z, Kovacova Z, Tencerova M, et al. The impact of full-length, trimeric and globular adiponectin on lipolysis in subcutaneous and visceral adipocytes of obese and non-obese women. *PLoS One*. 2013;8(6):e66783. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066783>
- Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes*. 2008;57:1824-1833. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0435>

23. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-946. doi: <https://doi.org/10.1038/90984>
24. Bruce CR, Mertz VA, Heigenhauser GJF, Dyck DJ. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes*. 2005;54:3154-3160. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3154>
25. Ritchie IR, Dyck DJ. Rapid loss of adiponectin-stimulated fatty acid oxidation in skeletal muscle of rats fed a high fat diet is not due to altered muscle redox state. *PLoS One*. 2012;7(12):e52193. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052193>
26. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8(7):731-737. doi: <https://doi.org/10.1038/nm724>
27. Jung TW, Choi HY, Lee SY, et al. Salsalate and adiponectin improve palmitate-induced insulin resistance via inhibition of selenoprotein P through the AMPK-FOXO1 α pathway. *PLoS One*. 2013;8(6):e66529. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066529>
28. Miller RA, Chu Q, Le Lay J, et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest*. 2011;121:2518-2528. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI45942>
29. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*. 2003;52(2):239-243. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.239>
30. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, et al. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes*. 2006;55:249-259. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1105>
31. Тянянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.Б., Денисенко А.Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №3. — С. 13-16. [Tanyanskiy DA, Firova EM, Shatilina LV, Denisenko AD. Role of adipokines and nonesterified fatty acids in the development of insulin resistance. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):13-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955313-16>
32. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595-1599. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.6.1595>
33. Abbasi F, Chu J, Lamendola C, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*. 2004;53:585-590. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.585>
34. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, et al. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(12):2813-2820. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300133>
35. Matsuura F, Oku H, Koseki M, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;358:1091-1095. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.040>
36. Salas-Salvadó J, Granada M, Bulló M, et al. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2007;56(11):1486-1492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.06.014>
37. Ma Y, Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Gene Ther*. 2013;20(8):846-852. doi: <https://doi.org/10.1038/gt.2013.8>
38. Liu Y, Palanivel R, Rai E, et al. Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. *Diabetes*. 2015;64(1):36-48. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0267>
39. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2006;281(5):2654-2660. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M505311200>
40. Qiao L, Kinney B, Yoo HS, et al. Adiponectin increases skeletal muscle mitochondrial biogenesis by suppressing mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Diabetes*. 2012;61(6):1463-1470. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1475>
41. Urschel K, Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2015;7:9-25. doi: <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S64894>
42. 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>
43. Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, et al. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature*. 2015;520(7547):312-316. doi: <https://doi.org/10.1038/nature14301>
44. Vasiliauskaitė-Brooks I, Healey RD, Rochaix P, et al. Structure of a human intramembrane ceramidase explains enzymatic dysfunction found in leukodystrophy. *Nat Commun*. 2018;9(1):5437. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07864-w>
45. Holland WL, Xia JY, Johnson JA, et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol Metab*. 2017;6(3):267-275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.01.002>
46. Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab*. 2019;1(3):334-339. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>
47. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13:332-339. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1557>
48. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004;279:30817-30822. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M402367200>
49. Mao X, Kikani CK, Riojas RA, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol*. 2006;8(5):516-523. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb1404>
50. Deepa SS, Zhou L, Ryu J, et al. APPL1 mediates adiponectin-induced LKB1 cytosolic localization through the PP2A-PKC ζ signaling pathway. *Mol Endocrinol*. 2011;25:1773-1785. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2011-0082>
51. Shaw RJ, Kosmatka M, Bardeesy N, et al. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(10):3329-3335. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308061100>
52. Garcia D, Shaw RJ. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Mol Cell*. 2017;66(6):789-800. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.032>
53. Li Y, Xu S, Mihaylova MM, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab*. 2011;13(4):376-388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.009>
54. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature*. 2010;464(7293):1313-1319. doi: <https://doi.org/10.1038/nature08991>
55. Xin X, Zhou L, Reyes CM, et al. APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(1):E103-E110. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00427.2010>
56. Varga T, Zimmerman Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(8):1007-1022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.02.014>
57. Wang C, Xin X, Xiang R, et al. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. *J Biol Chem*. 2009;284(46):31608-31615. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.010355>
58. Wang C, Mao X, Wang L, et al. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*. 2007;282(11):7991-7996. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M700098200>
59. Ahlstrom P, Rai E, Chakma S, et al. Adiponectin improves insulin sensitivity via activation of autophagic flux. *J Mol Endocrinol*. 2017;59(4):339-350. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0096>
60. Ryu J, Galan AK, Xin X, et al. APPL1 potentiates insulin sensitivity by facilitating the binding of IRS1/2 to the insulin receptor. *Cell Rep*. 2014;7:1227-1238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.006>

61. McGee SL, van Denderen BJ, Howlett KF, et al. AMP-activated protein kinase regulates GLUT4 transcription by phosphorylating histone deacetylase 5. *Diabetes*. 2008;57(4):860-867. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0843>
62. Montessuit C, Rosenblatt-Velin N, Papageorgiou I, et al. Regulation of glucose transporter expression in cardiac myocytes: p38 MAPK is a strong inducer of GLUT4. *Cardiovasc Res*. 2004;64(1):94-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.06.005>
63. Yoon YS, Ryu D, Lee MW, et al. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRTC2 to regulate hepatic gluconeogenesis. *Exp Mol Med*. 2009;41(8):577-583. doi: <https://doi.org/10.3858/emmm.2009.41.8.063>
64. Oh KJ, Han HS, Kim MJ, Koo SH. CREB and FoxO1: two transcription factors for the regulation of hepatic gluconeogenesis. *BMB Rep*. 2013;46(12):567-574. doi: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2013.46.12.248>
65. Cannavo A, Liccardo D, Komici K, et al. Sphingosine Kinases and Sphingosine 1-Phosphate Receptors: Signaling and Actions in the Cardiovascular System. *Front Pharmacol*. 2017;8:9. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00556>
66. Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):585-594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.002>
67. Балацкая М.Н., Балацкий А.В., Шаронов Г.В., Ткачук В.А. Т-кадгерин как новый рецептор, регулирующий метаболические процессы в клетках кровеносных сосудов и сердце: от структуры к функции // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. — 2016. — Т. 52. — №2. — С. 93-105. [Balatskaya MN, Balatskii AV, Sharonov GV, et al. T-cadherin as a novel receptor regulating metabolism in the blood vessel and heart cells: from structure to function. *J Evol Biochem Phys*. 2016;52:103-118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093016020010>
68. Fukuda S, Kita S, Obata Y, et al. The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2. *J Biol Chem*. 2017;292(19):7840-7849. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.780734>
69. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, et al. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4342-4352. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI43464>
70. Matsuda K, Fujishima Y, Maeda N, et al. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology*. 2015;156(3):934-946. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1618>
71. Fujishima Y, Maeda N, Matsuda K, et al. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis. *FASEB J*. 2017;31(4):1571-1583. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201601064R>
72. Kakino A, Fujita Y, Ke L-Y, et al. Adiponectin forms a complex with atherogenic LDL and inhibits its downstream effects. *J Lipid Res*. 2021;62:100001. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000767>
73. Cheng KK, Iglesias MA, Lam KS, et al. APPL1 potentiates insulin-mediated inhibition of hepatic glucose production and alleviates diabetes via Akt activation in mice. *Cell Metab*. 2009;9:417-427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.03.013>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Танянский Дмитрий Андреевич, к.м.н. [Dmitry A. Tanyanskiy, MD, PhD]; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12 [address: 12 acad. Pavlov street, 197376 Saint-Petersburg, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>; Researcher ID: G-3307-2015; Scopus Author ID: 53878682400;
eLibrary SPIN: 9303-9445; e-mail: dmitry.athero@gmail.com

Денисенко Александр Дорофеевич, д.м.н., профессор [Alexander D. Denisenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-0654>; Researcher ID: G-4774-2015; Scopus Author ID: 7005191805;
eLibrary SPIN: 7496-1449; e-mail: add@iem.sp.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Танянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 103-111. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12754>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tanyanskiy DA, Denisenko AD. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):103-111. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12754>

ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ, СНА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ



© Е.С. Цветкова*, Т.И. Романцова, М.Г. Полуэктов, Г.Е. Рунова, И.В. Глинкина, В.В. Фадеев

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

Мелатонин является уникальным гормоном и хронобиотиком, синхронизирующим эндогенные циркадианные ритмы организма, его физиологию и поведение с окружающей средой. Современный урбанизированный уклад общества и процессы промышленного производства напрямую зависят от наличия искусственного освещения в ночное время и включают распространенное использование электронных устройств, экраны которых излучают свет синего спектра. Наличие освещения в ночные часы задерживает начало секреции мелатонина в организме и снижает его пик, вызывая хроническую гипомелатонинемия. Гипомелатонинемия совместно с вызываемыми ей депривацией сна, нарушением пищевого поведения, углеводного и жирового обмена является одной из причин «неинфекционной эпидемии XXI в.» — экзогенно-конституционального ожирения. Учитывая это, применение препаратов мелатонина для коррекции гипомелатонинемии у лиц с экзогенно-конституциональным ожирением может иметь определенные перспективы. Неоднократно была показана эффективность подобных препаратов в испытаниях *in vitro* и на животных моделях, есть данные о влиянии препаратов мелатонина на снижение массы тела и резистентности к инсулину у человека. Для подтверждения гипотезы о перспективах их применения требуются дальнейшие проспективные контролируемые рандомизированные исследования в этой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонин; ожирение; инсулинорезистентность; пищевое поведение; сон; циркадианные ритмы; сменный график работы.

THE IMPORTANCE OF MELATONIN IN THE REGULATION OF METABOLISM, EATING BEHAVIOR, SLEEP, AND THE PROSPECTS FOR THE USE OF MELATONIN DRUGS FOR OBESITY TREATMENT

© Evdokiia S. Tsvetkova*, Tatiana I. Romantsova, Mickhail G. Poluektov, Guzel E. Runova, Irina V. Glinkina, Valentin V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Melatonin is a special hormone that act as an internal synchronizer of circadian rhythms, the organism physiology and behavior to the environmental day and night and seasons of the year. The present urban society and the industrial production processes as organized should be considered, as both depend on the presence of indoor lights during the night and include the profuse use of electronic devices whose screens are rich in blue wavelength light. Light during the night delays the beginning of the secretory episode of melatonin and blunts its peak, causing chronic hypomelatoninemia. Hypomelatoninemia, that causes deprivation of sleep and eating behavior disorders, along with low physical activity, can be the reason of the obesity, «non-infectious epidemic of the 21st century». According to this, the use of melatonin drugs for obesity treatment can be effective. Further prospective, controlled, randomized trials in this area are required to confirm this hypothesis.

KEYWORDS: melatonin; obesity; insulin resistance; eating behavior; sleep; circadian rhythms; shift work schedule.

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

1. Биологические часы — внутренние генетически запрограммированные ритмические механизмы, служащие для упорядочивания во времени биологических функций и поведения.
2. Е-бокс (от англ. enhancer box, E-box) — ДНК-последовательность, найденная в некоторых промоторных областях у эукариот, которая регулирует экспрессию генов.
3. Кривая фазового отклика (КФО) мелатонина показывает величину отклика, полученную в результате воздействия мелатонина на органы-мишени и находящуюся в прямой зависимости от момента прекращения действия мелатонина в течение эндогенного циркадианного периода.
4. Осциллятор — система, совершающая колебания; показатели системы периодически повторяются во времени.
5. Открытие ворот сна (открытие ночных ворот сна) — резкое увеличение сонливости, которое возникает в поздние вечерние часы и отмечает начало периода, характеризующего неизменно высокой сонливостью.
6. Таймер (zeitgeber) — конфигурация стимула, предоставляющая осциллятору информацию относительно временных циклов (например, солнечный свет).
7. Хронотип — предпочтение человеком утренней (жаворонок) или вечерней (сова) деятельности. Особенности хронотипа обычно совпадают с преобладанием в соответствующее время суток объективных показателей, характеризующих активность физиологических функций.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



8. Циркадианные гены — гены, обеспечивающие регуляцию циркадианных часов и поддерживающие эндогенную продолжительность циркадианного ритма.
9. Циркадианные ритмы — ритмы, имеющие период около 24 ч. Обычно к ним причисляют ритмы с периодами от 20 до 28 ч.
10. Циркадианные часы (синоним: клеточные часы) — биохимический клеточный осциллятор, который имеет фазовые колебания и периодически синхронизируется с таймерами (например, солнечным светом).
11. Эндогенная продолжительность циркадианного ритма — продолжительность фазового колебания осциллятора, поддерживаемая циркадианными часами.

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). Поиск источников первичной информации осуществлялся на глубину 20 лет (2001–2021 гг.) по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): мелатонин; ожирение; нарушение циркадианных ритмов; гипомелатонинемия; метаболический синдром; ожирение; ожирение и нарушение циркадианных ритмов; ожирение и мелатонин; ожирение и гипомелатонинемия; патогенез ожирения; патогенез метаболического синдрома; эпидемиология нарушения циркадианных ритмов и метаболического синдрома. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту англоязычных статей.

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин, называемый также «гормоном сна», является индольным производным триптофана. Мелатонин обладает особыми антиоксидантными свойствами, предполагают, что эта функция мелатонина является основной и филогенетически наиболее древней. Синтез мелатонина был описан у большинства живых организмов. У позвоночных, включая человека, секреция мелатонина происходит как на периферии, так и в центральной нервной системе (ЦНС), в специальной эндокринной железе — эпифизе.

Секреция эпифизарного мелатонина находится под контролем супрахиазмальных ядер (СХЯ) продолговатого мозга. Первичным таймером, который адаптирует СХЯ к 24-часовому циклу, является дневной свет, действующий опосредованно через фоторецепторы сетчатки и ретиногипоталамический тракт. В ответ на фотораздражитель происходит высвобождение норадреналина из синапсов нервных волокон, идущих от СХЯ к эпифизу, и блокируется превращение триптофана в мелатонин. Выработка мелатонина происходит исключительно в темное время суток.

При искусственном освещении в ночное время синтез мелатонина тормозится. У человека подобный эффект фотоингибирования реализуется в первую очередь

при освещении синим светом (460–480 нм) интенсивностью от 60 до 130 люкс, источником которого в квартире являются люминесцентные лампы и экраны электронных приборов [1–3]. Эти два фактора (синхронизация с циклом свет/темнота и фотоингибирование) обуславливают роль мелатонина как хрономолекулы, которая синхронизирует эндогенный циркадианный ритм организма с внешней средой.

Наряду с эпифизарным (пинеальным) существует экстрапинеальный мелатонин. Присутствие этого гормона и ферментных механизмов для его синтеза было обнаружено во многих органах и тканях [4–6]. В настоящее время считается, что мелатонин синтезируется в митохондриях любой клетки животного организма [7]. Так, в желудочно-кишечном тракте этого гормона в 400 раз или более больше, чем в шишковидной железе. Мелатонин синтезируется энтерохромаффинными клетками (апудоцитами) и является эндокринной, паракринной или аутокринной сигнальной молекулой. Апудоциты широко представлены в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в поджелудочной железе и гепатобилиарной системе. Синтез и реализация функций такого мелатонина полностью аналогичны пинеальному. Часть мелатонина, синтезированного энтероэндокринными клетками ЖКТ, попадает в портальный кровоток, откуда он поглощается печенью. Затем мелатонин метаболизируется и выводится с желчью в тонкий кишечник и, наконец, возвращается в печень через энтеропеченочную циркуляцию [8].

Как показано далее, мелатонин не только реализует важные для организма функции антиоксиданта и хронобиотика, но и оказывает влияние на углеводный обмен, секрецию инсулина, лептина, адипонектина, пролиферацию адипоцитов и пищевое поведение. Особенности эффектов мелатонина на организм позволяют рассматривать нарушения его синтеза как одно из звеньев патогенеза экзогенно-конституционального ожирения и обосновать возможность применения препаратов мелатонина при этом заболевании [7].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА

Амфифильность мелатонина позволяет ему проникать через клеточные и ядерные мембраны и напрямую взаимодействовать с внутриклеточными структурами. Антиоксидантные эффекты мелатонина заключаются в ингибировании образования гидроксильных радикалов, защите липидов, белков и ДНК от оксидативного стресса, предотвращении мутаций ДНК и клеточного апоптоза [9]. Мелатонин действует несколькими способами, чтобы ограничить окислительный стресс: как без участия рецепторов к мелатонину, просто нейтрализуя свободный радикал при помощи одного из своих электронов, так и рецептор-опосредованно [10]. Эти рецептор-опосредованные действия мелатонина являются косвенными и, вероятно, включают стимуляцию антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы (GPx), супероксиддисмутазы (SOD-1, -2), сиртуина 3 (SIRT3) и т.д. [11]. В случае если мелатонин действует через рецепторы для осуществления своего антиоксидантного действия, он может достичь этого эффекта при гораздо более низких концентрациях, чем те, которые требуются,

когда он действует как прямой поглотитель свободных радикалов. Это связано с тем, что пути передачи сигнала, связанные с рецепторами, служат для усиления ответа. Предполагают также, что мелатонин может напрямую влиять на экспрессию часовых генов [12].

Рецептор-опосредованное действие мелатонина оказывает на мембранные высокочувствительные G-белковые рецепторы MTNR1A и MTNR1B, также известные как MT1 и MT2 [13]. Они находятся в ряде областей ЦНС, включая СХЯ, медиально-базальный гипоталамус, таламус, височную, теменную и лобные доли, гиппокамп, преоптическую область, базальные ганглии, *area postrema*, сетчатку, мозжечок и *pars tuberalis* [14]. Также MT1- и MT2-рецепторы содержатся в жировой ткани, островках поджелудочной железы, печени и др. [15, 16]. Третий тип мелатонинсвязывающего белка, расположенного на клеточной мембране млекопитающих, названный сначала ML2-рецептором, — MT3 представлен хинонредуктазой II и называется сайтом связывания с рецептором [17]. Этот белок называть рецептором некорректно, т.к. он имеет область связывания с различными лигандами, но не вызывает инициации сигнальных путей. MT3 катализирует восстановление хинонов до хинолов, что имеет важное значение для окислительного стресса, таким образом, он участвует в реализации мелатонин-индуцированной цитотоксичности и апоптоза опухолевых клеток [18, 19]. Также мелатонин действует на ядерные рецепторы, принадлежащие к суперсемейству рецепторов ретиноевой кислоты ROR α (NR1F1) и ROR β (NR1F2), и ретиноидный рецептор Z, тем самым участвуя в настройке циркадианных часов [20].

ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

Особенностью мелатонина является широкий спектр его немедленных, отсроченных и хронобиотических эффектов.

Фактически биологическая роль мелатонина заключается в том, чтобы инициировать в ночную фазу приспособительные механизмы для отдыха и с помощью отсроченных эффектов подготовить физиологию и поведение для адаптации к активности в дневную фазу.

Немедленные эффекты мелатонина являются следствием его классического гормонального действия и проявляются в течение ночи. В это время происходит секреция мелатонина, он присутствует в крови и спинномозговой жидкости. У человека, как вида с дневной активностью, эти эффекты мелатонина включают индукцию сна, снижение артериального давления и температуры, снижение секреции кортизола, повышение резистентности к инсулину и снижение толерантности к глюкозе.

Отсроченные эффекты мелатонина запускаются ночью, но реализуются только в течение следующего дня после прекращения гормонального сигнала [21].

Отсроченными эффектами мелатонина у человека являются индукция дневной чувствительности к инсулину, повышение чувствительности поджелудочной железы к глюкозе, индуцированная инкретинами секреция инсулина, увеличение артериального давления и потребление энергии в дневные часы.

Отсроченные эффекты мелатонина разделяют на проксимальные и дистальные.

Проксимальные отсроченные эффекты мелатонина проявляются сразу после прекращения его действия на рецепторы. При адекватной синхронизации организма с циклом свет/темнота эти эффекты проявляются в начале следующего дня и могут длиться несколько часов. Одним из проксимальных эффектов мелатонина является регуляция экспрессии циркадианных генов петли обратной связи транскрипции-трансляции (The Transcription-Translation Feedback Loop) в клетках ЦНС и β -клетках поджелудочной железы.

У человека проксимальный отсроченный эффект мелатонина лучше всего изучен на β -клетках поджелудочной железы: он влияет на жизненный цикл, функцию и циркадианный ритм β -клеток, сенситизирует их к глюкагоноподобному пептиду 1 (ГПП-1), что приводит к увеличению секреции инсулина [22, 23]. Есть данные о том, что длительное воздействие мелатонина в течение ночи может предотвращать быструю десенситилизацию цАМФ (циклический аденозинмонофосфат)-зависимого рецептора ГПП-1, тем самым увеличивая аффинность рецепторов к ГПП-1 на следующее утро [24]. Кроме того, было показано, что в изолированных островках Лангерганса при гипергликемии мелатонин значительно снижает окислительный стресс и усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина. Подобный эффект мелатонина был продемонстрирован на животных моделях и на островках, полученных посмертно от пациентов с сахарным диабетом 2 типа [22].

Дистальные отсроченные эффекты мелатонина проявляются в любое время в течение следующего дня уже в отсутствие циркулирующего мелатонина. Они опосредуются регуляцией экспрессии циркадианных генов, трансляцией и деградацией белков. Эти эффекты нивелируются новым эпизодом секреции мелатонина в течение следующей ночи.

Мелатонин модулирует период, амплитуду и фазу суточной экспрессии циркадианных генов, является хронобиотиком для центрального пейсмекера (СХЯ) и периферических осцилляторов (β -клеток, печени, скелетных мышц и жировой ткани) [25–27]. Это означает, что последовательная и повторяющаяся ежедневная секреция мелатонина в ночное время и контраст между его высокой ночной концентрацией и отсутствием или очень низкой концентрацией в дневные часы помогают правильно настроить циркадианные часы так, чтобы физиология и поведение (в том числе пищевое) были синхронизированы с циклом день/ночь окружающей среды. Мелатонин контролирует часовые гены и колебания циркадианного ритма в клетках Лейдига, ооцитах, клетках коры надпочечников, сетчатке, фибробластах кожи, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках миомерия. Даже микробиота и паразитические организмы могут синхронизироваться с помощью мелатонина хозяина, что было показано для малярийного плазмодия и комменсальной бактерии желудочно-кишечного тракта *Enterobacter aerogenes*.

Отсутствие или уменьшение амплитуды колебаний мелатонина может привести к аритмичности часовых генов. В подобных случаях терапия мелатонином нормализует экспрессию часовых генов и циркадианные ритмы.

Благодаря своим свойствам и механизмам действия мелатонин регулирует клеточный метаболизм практически в каждом типе клеток.

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И СНА

Мелатонин играет важную роль в регуляции энергетического обмена, в том числе массы тела, чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе. Эффекты мелатонина реализуются на этапах потребления энергии (питание), перераспределения энергетических запасов и расхода энергии.

Мелатонин синхронизирует пищевое поведение человека с метаболическими процессами, обеспечивающими хранение энергии [21, 27, 28].

На животных моделях также продемонстрирована роль материнского мелатонина в качестве эпигенетического фактора, регулирующего внутриутробное и неонатальное программирование энергетического обмена [29].

МЕЛАТОНИН И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Фаза бодрствования (дневная фаза для человека) связана с повышением секреции инсулина, чувствительности клеток к инсулину и толерантности к глюкозе и инсулинзависимого поглощения глюкозы клетками. В эту фазу происходит гликолиз в печени и мышцах, синтез гликогена, блокируется глюконеогенез в печени.

Для фазы сна (ночной фазы для человека) характерны отсутствие поступления пищи и использование накопленной днем энергии для поддержания жизни. Эта фаза суточного цикла характеризуется снижением уровня глюкозы и инкретинов, резистентностью к инсулину, усилением глюконеогенеза и гликогенолиза в печени.

Мелатонин регулирует секрецию инсулина и действие инсулина. У людей (дневных млекопитающих) выброс мелатонина вызывает снижение толерантности к глюкозе вечером, ночью и ранним утром [30].

На поверхности мембран β - и α -клеток поджелудочной железы были идентифицированы специфические мелатониновые рецепторы MT1 и MT2. При этом в β -клетках в большей степени представлены рецепторы MT2, а в α -клетках — MT1. В эксперименте с изолированными панкреатическими островками человека добавление мелатонина стимулирует MT1-рецепторы α -клеток, что повышает секрецию глюкагона и одновременно за счет включения цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат)-сигнального пути через рецепторы MT2 тормозит выработку инсулина β -клетками. Немедленными эффектами секреции мелатонина в ночное время являются выживание β -клеток, сохранение их массы и функции [22]. Одновременно за счет своих отсроченных эффектов мелатонин подготавливает увеличение чувствительности к инсулину и сенсибилизацию рецепторов к ГПП-1 в дневное время.

Пинеалэктомия у крыс вызывает нарушение толерантности к глюкозе и увеличение резистентности к инсулину, нарушение циркадианного цикла энергетического обмена, увеличение потребления пищи и снижение расхода энергии, приводящее к увеличению массы тела [31]. В отсутствие мелатонина происходит уменьшение общего количества рецепторов GLUT-4 во всех чувствительных к инсулину тканях (жировой ткани, скелетных и сердечной мышцах) и нарушение передачи инсулинового сигнала [32].

Отмечают наличие связи между поломками мелатониновых рецепторов и развитием нарушений углеводного обмена: у мышей, лишенных MT1-рецепторов, резко нарушается метаболизм глюкозы и возрастает резистентность к инсулину [33]. Это позволяет рассматривать нарушения в мелатонинергической системе как серьезный фактор риска развития сахарного диабета 2 типа [34].

Предполагают, что отношения между мелатонином и инсулином имеют реципрокную организацию: не только мелатонин модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, но и уровень плазменного инсулина влияет на секрецию мелатонина эпифизом.

У человека важность регулярной секреции мелатонина, определяющей высокую чувствительность к инсулину в дневные часы, продемонстрирована в нескольких клинических и эпидемиологических исследованиях, показывающих достоверную связь между сниженной продукцией мелатонина, инсулинорезистентностью и высоким риском развития диабета 2 типа [35, 36]. Фотоингибирование синтеза мелатонина при увеличении ночного освещения индуцирует дневную инсулинорезистентность и уменьшает утреннее ГПП-1-индуцированное высвобождение инсулина [36]. Кроме того, несколько работ показывают связь между дисфункцией мелатонинового рецептора, возникающей в результате однонуклеотидного полиморфизма, и сахарным диабетом 2 типа, гестационным диабетом и инсулинорезистентностью при синдроме поликистозных яичников [37].

МЕЛАТОНИН И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Первые доказательства прямого действия мелатонина на адипоциты были представлены Lima и соавт. в 1994 г. Они продемонстрировали повышение чувствительности изолированных адипоцитов к инсулину при их обработке мелатонином. Экспрессия рецепторов MT1 и MT2 в адипоцитах была выявлена на животных моделях, а затем у человека — в клетках бурой и белой жировой ткани [16].

Влияние мелатонина на белую жировую ткань происходит не только посредством стимуляции рецепторов, но и через симпатическую нервную систему. Существуют убедительные доказательства симпатической иннервации белой жировой ткани, причем центральным регулятором являются СХЯ, имеющие рецепторы к мелатонину. На животных моделях продемонстрировано, что введение мелатонина в период короткого светового дня приводит к большей экспрессии MT1 в СХЯ, увеличению липолиза, снижению потребления пищи и уменьшению сезонного ожирения [38].

Периодическое воздействие мелатонина на адипоциты синхронизирует их метаболические и гормональные функции с циркадианным ритмом день/ночь. У крыс при пинеалэктомии изменяется картина экспрессии часовых генов в жировой ткани, развиваются ожирение и метаболический синдром [39]. Интересно, что диета с высоким содержанием жиров вызывает значительные изменения в экспрессии часовых генов передней доли гипофиза крыс и снижение амплитуды ночного уровня мелатонина.

Jiménez-Aranda и соавт. (2013) продемонстрировали, что у крыс мелатонин (10 мг/кг/день в питьевой воде

в течение 6 нед) вызвал трансформацию паховой белой жировой ткани в бурую и увеличивал количество термостойких белков в бежевом жире [40]. В исследовании Halpern и соавт. (2019) была показана способность экзогенного мелатонина увеличивать количество бурой жировой ткани у людей с нехваткой эндогенного мелатонина (перенесших пинеалэктомию или радионуклидную терапию области эпифиза) [41].

Такое действие мелатонина может быть опосредовано сразу несколькими механизмами: активацией симпатической иннервации жировой ткани, прямой стимуляцией дифференциации преадипоцитов и трансдифференцировкой белых адипоцитов в бурые [42]. Таким образом, способность мелатонина к трансформации белой жировой ткани в бурую может способствовать его метаболическим преимуществам и контролю массы тела.

Подтвержденные связи между жировой тканью и мелатонином делают актуальным вопрос о том, влияет ли мелатонин на синтез и секрецию двух основных адипокинов, участвующих в энергетическом обмене, — лептина и адипонектина.

Было показано, что лептин, мелатонин и инсулин активируют одни и те же внутриклеточные сигнальные пути, а именно PI3K и STAT-3. Предполагают, что из-за этого мелатонин может модулировать действие инсулина на адипоциты и влиять на чувствительность рецепторов гипоталамуса к лептину и инсулину, передавать информацию о жировом запасе в гипоталамус, способствуя коррекции дисбаланса энергии в организме [43].

В исследованиях у женщин с метаболическим синдромом наблюдалось снижение суточной амплитуды секреции мелатонина, а у мужчин с ожирением отмечались измененные ритмы секреции мелатонина [44, 45]. Циркадианная амплитуда мелатонина обратно пропорционально коррелировала с уровнем лептина в плазме, а также с липидами плазмы. На основании разработанных математических моделей было предложено использовать пороговые значения 6-сульфатоксимелатонина (метаболита мелатонина) в моче — для вечерней более 4,6% и для ночной менее 55% — как лабораторные маркеры десинхронизации, ассоциированные с риском развития метаболического синдрома [46].

Однако результаты немногочисленных исследований с введением экзогенного мелатонина для контроля уровня лептина остаются противоречивыми. В исследовании Gonciarz M. и соавт., в котором пациенты с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени в течение 28 дней получали мелатонин (5 мг утром и 5 мг вечером), наблюдалось увеличение концентрации лептина в плазме [47]. Согласно Celinski и соавт. (2009), однократная доза мелатонина (10 мг) снижала повышенные уровни лептина в плазме у пациентов с циррозом печени и повышала у контрольной группы [48]. Сагнасси и соавт. (2002) не наблюдали влияния однократного приема мелатонина (1 или 2 мг) днем на уровень лептина у женщин в постменопаузе [49]. Стоит отметить, что в проведенных исследованиях режимы приема препарата и его дозы не соответствовали физиологическому ритму секреции мелатонина у человека, поэтому интерпретация полученных результатов о влиянии терапии мелатонином на уровень лептина невозможна.

Другим адипокином, секретируемым жировой тканью, является адипонектин. В нескольких работах исследовались потенциальные взаимосвязи между адипонектином и мелатонином. Было установлено, что пинеалэктомию не изменяла уровни мРНК адипонектина в эпидидимальной жировой ткани у крыс [39]. Однако у мышей с ожирением и снижением экспрессии адипонектина в периваскулярном жире после введения мелатонина (100 мг/кг/день в питьевой воде в течение 8 нед) было продемонстрировано значительное повышение адипонектина. У контрольной группы мышей без ожирения, получавших мелатонин, подобного эффекта не наблюдалось [50]. Несколько исследований подтвердили положительное влияние лечения мелатонином на экспрессию генов адипонектина [51, 52].

Было показано, что у людей уровень адипонектина имеет положительную корреляцию с циркадианной амплитудой мелатонина. Лечение мелатонином приводит к восстановлению уровня адипонектина в плазме у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени, для которых характерна гипoadипонектинемия [48]. Предполагают, что противовоспалительный эффект мелатонина может быть частично опосредован повышением уровня адипонектина.

МЕЛАТОНИН И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Пищевое поведение регулируется метаболическими (гипоталамус и ствол головного мозга) и гедонистическими (мезолимбические структуры) нейронными сетями головного мозга, которые взаимодействуют друг с другом, обеспечивая баланс физиологической регуляции голода и насыщения. Цикл голода/насыщения организма контролируется дугообразными ядрами (ДЯ) и центральным возвышением гипоталамуса. ДЯ имеют орексинергические (выделяющие нейропептид Y и агутиподобный пептид) и анорексинергические (продуцирующие проопиомеланокортин и фактор транскрипции, регулируемый кокаином и амфетамином) клетки, которые соответственно стимулируют и ингибируют прием пищи.

Ритм приема пищи синхронизирован с циклом день/ночь и контролируется центральными циркадианными часами. Поэтому в настоящее время (Mendoza, 2019) выделяют циркадианно-метаболически-гедонистический контур регуляции пищевого поведения.

В исследованиях на животных моделях показано, что мелатонин ингибирует орексинергические и стимулирует анорексинергические сигналы в ЦНС, что приводит к снижению потребления пищи в ответ на выделение мелатонина в ночные часы [31, 52]. Эффект реализуется посредством действия мелатонина на MT1- и MT2-рецепторы СХЯ, а также непосредственно на MT2-рецепторы вентральной части ДЯ и центрального возвышения. Завершение сигнала мелатонина приводит к стимуляции орексинергических факторов и подавлению анорексинергических, вызывая голод. Так, мелатонин участвует в циркадианной организации энергетического баланса и регуляции цикла голод/насыщение.

Гипомелатонинемия приводит к увеличению аппетита и ассоциирована с компульсивным перееданием, пищевой аддикцией и синдромом ночной еды.

Поскольку современное общество не зависит от источников дневного освещения и ориентировано на круглосуточную активность, влияние социальных факторов на количество, качество и, самое главное, время приема пищи огромно. В качестве примера можно привести задержку приема пищи, чтобы приспособиться к рабочим часам, или прием пищи ночью в случае ночной работы.

Результаты исследований показывают, что употребление большего количества калорий вечером и в ночное время может привести к увеличению общей калорийности питания и предпочтению пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами и триптофаном. У работающих в ночные смены наблюдали превалирование в рационе фастфуда и калорийных блюд [53, 54].

В исследовании, включившем 98 человек с метаболическим синдромом, наблюдали снижение уровней мелатонина и серотонина и их обратную взаимосвязь со всеми типами нарушения пищевого поведения [55]. В другом исследовании (n=100) у пациентов с метаболическим синдромом не было показано снижения уровня мелатонина, но было сделано предположение о смещении его ночного пика [56].

МЕЛАТОНИН И СОН

Депривация сна является известной причиной метаболических нарушений, таких как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет и метаболический синдром как у детей, так и у взрослых [57]. Депривация сна приводит к задержке циркадианной фазы секреции мелатонина и повышению уровня лептина [43, 57]. Даже незначительное ежедневное укорочение ночного сна, которое может не ощущаться человеком, увеличивает резистентность к инсулину и массу тела [58].

Тесная связь между ночным повышением уровня мелатонина и наступлением сна у человека предполагает участие данного гормона в регуляции сна, которое начали изучать в 1970-х гг. Существование связи между увеличением синтеза эндогенного мелатонина в ночное время и «открытием ворот сна» подтолкнуло ученых высказать предположение о способности мелатонина индуцировать наступление сна посредством блокады механизма, поддерживающего бодрствование. Эта концепция приписывает ночной выработке мелатонина свойство переключения организма с биологического дня на биологическую ночь. В связи с этим выдвинуто предположение, что прием мелатонина может, регулируя циркадианный ритм активности/бодрствования, инициировать сон и улучшать его качество [59].

Значимость мелатонина для сна оценивалась в исследованиях пациентов, перенесших пинеалэктомию. Несмотря на некоторые противоречивые сообщения, чаще у таких лиц наблюдались нарушение циркадианного ритма, сокращение общей продолжительности сна, возрастание количества ночных пробуждений и плохое качество сна [60]. В большинстве случаев все симптомы исчезали при лечении мелатонином [60]. При этом чем ниже был исходный уровень мелатонина, тем выше была эффективность препарата. Это подтвердило гипотезу о роли мелатонина в регулировании сна и показало, что лечение мелатонином способствовало нормализации циркадианного ритма, что было подтверждено актиграфическим мониторингом.

Мелатонин может влиять на сам механизм сна: на мышах с нокаутом MT1 и MT2 продемонстрировано, что рецептор MT2 связан с частотой фаз сна с быстрыми движениями глаз, тогда как MT1 — с частотой фаз с медленными движениями глаз [61, 62].

Систематические обзоры и метаанализы показали эффективность мелатонина и его аналогов для лечения нарушений засыпания, увеличения общей продолжительности сна, уменьшения количества ночных пробуждений и улучшения качества сна [63, 64].

Прием мелатонина в дозе 3–6 мг способствует наступлению сна. Однако мелатонин выступает не столько в роли снотворного средства, сколько в качестве препарата, влияющего на временные характеристики сна.

В отечественном мультицентровом проспективном исследовании (n=2062) применения мелатонина в дозе 3 мг при нарушениях сна у больных дисциркуляторной энцефалопатией было выявлено положительное влияние препарата на время засыпания, число ночных пробуждений, продолжительность сна, качество сна и утреннего пробуждения [65].

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ СИНТЕЗА И НАРУШЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА

Когда мы рассматриваем мелатонин как гормон, мы можем говорить о синдромах, характеризующихся повышением или снижением его секреции, нарушением гормональной передачи сигнала из-за дефекта рецепторов и смещением времени синтеза мелатонина.

Для диагностики этих состояний необходимо адекватно определить уровень мелатонина, причем неоднократно в течение дня. Уровень мелатонина можно оценивать в крови и слюне, а также возможно исследование 6-сульфатоксимелатонина в моче.

В отличие от любого другого измерения уровня гормонов, когда биологические образцы обычно собираются в утренние часы, образцы крови и слюны для исследования на мелатонин собирают в течение вечера и ночи при очень низком уровне освещения, избегая света синего спектра. В идеале пациент должен находиться в темной комнате или под красным светом очень низкой интенсивности (менее 30–50 люкс). И, поскольку время биологического полураспада мелатонина составляет 45 мин, собирать образцы крови необходимо каждые 30–60 мин в течение всей ночи [66]. Сбор крови не должен влиять на сон пациентов, поскольку это может привести к быстрому смещению эндогенного циркадианного ритма и неверным измерениям. Слюну обычно собирают в начале вечера.

Этих проблем можно избежать, если определять концентрации мелатонина по количеству его метаболитов в моче. Экскреция сульфатоксимелатонина с мочой пропорциональна общему количеству мелатонина, продуцируемого в данную ночь, при условии, что пациент отдыхает при низком уровне освещенности. Сбор мочи от заката до первого мочеиспускания на следующее утро является чувствительным показателем, характеризующим общий объем ночного синтеза мелатонина. Нередко проводят сбор двух порций мочи — дневной (с 11:00 до 23:00) и ночной (с 23:00 и 9:00) и сравнивают содержание в них 6-сульфатоксимелатонина.

ГИПОМЕЛАТОНИНЕМИЯ

Гипомелатонинемия характеризуется снижением ночной пиковой величины мелатонина или общей продукции по сравнению с ожидаемой в соответствии с половозрастным показателем. Для гипомелатонинемии характерно повышение риска развития сахарного диабета 2 типа, онкологических заболеваний (главным образом — рака молочной железы и простаты).

Первичная гипомелатонинемия может развиваться вследствие:

- агенезии или гипоплазии эпифиза;
- нарушения симпатической иннервации эпифиза;
- биохимических дефектов синтеза мелатонина;
- хирургической пинеалэктомии или облучения области эпифиза.

К причинам вторичной гипомелатонинемии относятся:

- повреждение спинного мозга, приводящее к тетрапарезу;
- шейно-грудная симпатэктомия;
- нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, депрессия);
- генетические заболевания, не связанные непосредственно с эмбриональным развитием эпифиза и его иннервацией (например, дефицит септаптерин-редуктазы, приводящий к снижению синтеза серотонина и резкому снижению синтеза мелатонина без суточного ритма; фатальная семейная инсомния и синдром Морвана);
- гипергликемия при сахарном диабете;
- ожирение;
- увеличение ночной освещенности;
- прием лекарств, снижающих выработку мелатонина (например, β -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензина);
- старение.

При старении наблюдаются типичные клинические проявления синдрома гипомелатонинемии, такие как нарушение сна и циркадианных ритмов, инсулинорезистентность и/или сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, иммунодефицит и более высокая частота онкологических процессов. Некоторые из этих симптомов могут быть устранены с помощью терапии мелатонином, что указывает на патофизиологическую роль, которую играет естественное снижение выработки мелатонина при старении.

При циркадианном сдвиге секреции мелатонина пиковый уровень гормона обычно не изменяется, но кривая содержания мелатонина в крови смещается во времени. Это может быть полное смещение на дневное время, как при синдроме Смита-Магенис, или задержка, как при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Также может наблюдаться полная асинхронность с циклом свет/темнота, как это наблюдается, например, у слепых людей. Симптомы, связанные с циркадианым сдвигом секреции мелатонина, включают в себя сон-бодрствование в необычное время, дневную сонливость или сон, низкую дневную работоспособность, нарушение ночного сна, хронологически неуместное пищевое поведение (синдром ночной еды) и инсулинорезистентность [37, 67, 68]. Одной из самых распростра-

ненных причин хронического десинхроноза является сменная работа.

При неадекватном рецепторном ответе, несмотря на физиологическую секрецию мелатонина, из-за генетических вариаций мелатониновых рецепторов (обычно однонуклеотидных полиморфизмов) ответ органов-мишеней на мелатониновый сигнал нарушается.

Полиморфизм мелатониновых рецепторов не обязательно приводит к их полному выключению. При этом рецепторный ответ может проявляться в виде как снижения, так и повышения чувствительности. Патологии, связанные с полиморфизмом мелатониновых рецепторов, включают сахарный диабет 2 типа и гестационный диабет [37, 69].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА ПРИ ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

Имеющиеся экспериментальные данные позволяют рассматривать мелатонин в качестве перспективного средства для лечения метаболического синдрома и отдельных его компонентов, в частности, экзогенно-конституционального ожирения.

Введение мелатонина крысам с ожирением приводило к снижению массы тела, уменьшению потребления пищи и увеличению содержания бурой жировой ткани [70]. У женщин в постменопаузе с избыточным весом терапия мелатонином вызывала уменьшение жировой массы и увеличение мышечной массы [71].

При этом терапевтическое действие мелатонина распространяется на разные компоненты заболевания: на нарушение секреции адипокинов жировой тканью и поджелудочной железой, пищевое поведение, циркадианный десинхроноз и нарушения сна.

Была высказана гипотеза, что возможными механизмами действия мелатонина при ожирении и сахарном диабете 2 типа являются антиоксидантное и противовоспалительное. На животных моделях показано, что мелатонин блокирует перекисное окисление в митохондриях и стимулирует синтез митофусина-2 (Mtf2) — белка, участвующего в восстановлении митохондрий после диеты с высоким содержанием жиров у мышей с ожирением [72]. Экзогенный мелатонин также уменьшает воспаление жировой ткани путем ингибирования экспрессии генов провоспалительных цитокинов NLRP3-зависимой каспазы-1 и IL-1 β .

Однако в первую очередь мелатонин реализует позитивные эффекты на метаболизм за счет своего хронобиотического действия. Поэтому при назначении мелатонина важно руководствоваться кривой фазового отклика, чтобы определить правильное время приема препарата. Именно нерациональные доза и время введения мелатонина могут быть причиной противоречивых результатов исследований в этой области.

Физиологический синтез мелатонина точно рассчитывается каждый день, и его начало помогает синхронизировать эндогенные циркадианные часы с центральным водителем ритма одновременно с запуском биологической ночи для организма. Раннее утреннее прекращение синтеза мелатонина, усиленное светом, прекращает биологическую ночь и запускает биологический день. В дополнение к этому ежедневному изменению сигнала

мелатонина каждый организм обладает индивидуальной историей пика производства мелатонина. Т. е. профиль мелатонина является уникальным для каждого человека, с большими межиндивидуальными вариациями, но при этом для каждого человека он хорошо воспроизводится изо дня в день.

Продолжительность мелатонинового сигнала и его начало варьируют от человека к человеку, в основном в зависимости от хронотипа и индивидуального типа продолжительности сна (утренний или вечерний тип, длительный или короткий сон). «Жаворонки» (люди с утренним хронотипом) начинают синтез мелатонина раньше, чем «совы» (люди с вечерним хронотипом), и продолжительность ночного эпизода синтеза мелатонина у длительно спящих больше, чем у коротко спящих. Следует также учитывать, что одна и та же доза мелатонина может приводить к различным концентрациям мелатонина в плазме у разных пациентов из-за межиндивидуальных различий в абсорбции, распределении, метаболизме и элиминации мелатонина, которые связаны с возрастом, клиническим состоянием, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и почек. Эти факторы, если они не будут должным образом учтены, могут потенциально повлиять на желаемую клиническую эффективность применения мелатонина.

Все вышесказанное обуславливает тот факт, что терапия мелатонином эффективна только в случае индивидуально подобранной дозы и формы препарата и врачебного контроля.

Первым и наиболее важным аспектом является определение начала синтеза мелатонина у каждого пациента и назначение мелатонина в соответствии с этим моментом времени. Поскольку определение мелатонинового профиля затруднительно в повседневной клинической практике, более рациональный подход заключается в том, чтобы соотнести применение мелатонина с так называемым обычным временем засыпания. Время, которое человек выбирает для сна, определяется в большинстве случаев хронотипом (если это допускается социальными ограничениями). Поскольку большинство пероральных составов мелатонина имеют период биодоступности от 45 минут до 1 ч, желательно назначать прием мелатонина за 1 ч до обычного времени засыпания. Так как мелатонин является мощным таймером, следует строго соблюдать время приема препарата.

Вторым аспектом, который необходимо учитывать перед назначением мелатонина, является то, что его ночной фармакологический профиль должен быть ограничен естественной биологической ночью каждого пациента. Иными словами, следует разумно рассмотреть дозу и форму (быстрого, замедленного или комбинированного высвобождения) препарата.

Если речь идет о хронической терапии, как в случае с ожирением, предпочтительным является препарат, который сможет создавать концентрацию в крови, достаточно высокую, чтобы установить время циркадианных часов, а продолжительность фармакологического ночного профиля будет такой, чтобы он заканчивался к обычному времени пробуждения пациента. Это важный момент, поскольку фармакологический профиль мелатонина, в отличие от физиологического, не подвергается утреннему фотоингибированию. Дневная сонливость

является критерием, который следует рассматривать как показатель избыточного расширения фармакологического профиля мелатонина. Золотым стандартом, позволяющим контролировать адекватность дозы препарата (который редко используют в повседневной практике, но к которому прибегают в исследованиях), является измерение мелатонина плазмы или слюны или 6-сульфатоксимелатонина мочи в ранние утренние часы.

Доза препарата является еще одним важным вопросом, по которому в литературе нет единого мнения. В зависимости от области клинического применения диапазон используемых дозировок варьирует от 0,1 мг/сут для одномоментной синхронизации центральных часов, от 0,6 до 5 мг/сут для лечения нарушений сна до 300 мг/сут для лечения бокового амиотрофического склероза или даже 2000 мг при кратковременном введении препарата (табл. 1) [73]. Рекомендованной дозы препарата для лечения ожирения на данный момент не существует. Мы предполагаем, что в этом случае при расчете дозы препарата можно ориентироваться на доминирующие клинические проявления (беспокоит ли пациента инсомния, подвергается ли он джет-лагу или хроническому десинхронозу).

То же самое относится к форме и способам введения (пероральный, назальный, сублингвальный, трансбуккальный, пластырь и внутривенный).

Как правило, если необходим резкий (в течение нескольких дней) сдвиг циркадианной фазы (например, при лечении джет-лага), то препарат быстрого высвобождения, принятый в правильно рассчитанное время, является средством выбора. Если желаемый терапевтический эффект заключается в длительном смещении фазы (например, при сменной работе), синхронизирующий эффект требует длительного непрерывного ежедневного применения мелатонина. Для этой цели наиболее подходящим является препарат с замедленным высвобождением. Когда желаемым результатом является компенсация уровня мелатонина, наиболее подходящим будет препарат замедленного высвобождения, который мог бы создать фармакологический профиль, наиболее приближенный к физиологическому.

Также необходимо заметить, что концентрация и профиль мелатонина в крови зависят от абсорбции, транспорта и метаболизма препарата в печени. В последнем случае необходимо учитывать взаимодействие мелатонина и других препаратов, метаболизируемых цитохромом P450, особенно CYP1A2.

Считается, что мелатонин лишен токсических побочных эффектов и является безопасным лекарственным средством. На животных моделях летальная доза при пероральном приеме препарата или подкожном введении недостижима, нежелательные явления не были обнаружены. Несмотря на большое количество исследований клинического применения мелатонина, лишь немногие были рандомизированными двойными слепыми, в которых можно было бы проверить безопасность и неблагоприятные эффекты экзогенного мелатонина у людей [74]. Согласно результатам большого количества работ, введение мелатонина человеку безопасно и не сопровождается развитием нежелательных явлений [73].

В исследовании, включившем 238 человек с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией

Таблица 1. Препараты мелатонина

Составы	Доза	Лекарственная форма	Область применения	Торговые наименования
Немедленного высвобождения	0,125 мг	таблетки, капсулы	Терапия сезонного аффективного расстройства	–
	0,3 мг	таблетки, капсулы	В составе терапии никотиновой зависимости	Меларена®
	0,5 мг	таблетки, капсулы		–
	1 мг	таблетки, капсулы, мягкие гелевые капсулы, порошок	Терапия джет-лага	–
	1 мг	интраназальный спрей	Терапия инсомнии (препарат находится во II фазе клинических испытаний)	–
	1 мг	сублингвальные таблетки, оральный спрей	В составе терапии пародонтита, мукозита, онкологических заболеваний	–
	1,5 мг	таблетки	Терапия инсомнии, джет-лага	Меларитм®
	2 мг	таблетки, капсулы, масляный раствор	Терапия инсомнии, джет-лага	–
	3 мг	таблетки, капсулы, порошок	В составе терапии эпилепсии, мигрени, нарушений развития нервной системы, терапия инсомнии, джет-лага, нарушений циркадианного ритма (в том числе у незрячих)	Какспал Нео®, Меларена®, Велсон®, Соннован®, Мелаксен®, Меладапт®, Меларитм®, Мелатонин Эвалар®, Мелатонин-СЗ®
	3 мг	сублингвальные таблетки, оральный спрей	В составе терапии пародонтита, мукозита, онкологических заболеваний, премедикация перед хирургическими вмешательствами	–
	5 мг	таблетки	В составе терапии эпилепсии, инсомнии, синдрома хронической усталости	–
	10 мг	таблетки	В составе терапии миодистрофии Дюшенна, онкологических заболеваний, кластерной головной боли, рассеянного склероза	–
	50 мг	таблетки	В составе терапии миодистрофии Дюшенна, рассеянного склероза	–
Модифицированного высвобождения	5 мг/мл	раствор для инъекций (в/м, в/в)	Премедикация перед хирургическими вмешательствами, в составе терапии ишемии головного мозга новорожденного, респираторного дистресс-синдрома, эпилепсии, синдрома Смита–Магенис, синдрома дефицита внимания и гиперактивности и других неврологических заболеваний, сопровождающихся первичным или вторичным нарушением сна	–
	1 мг	таблетки	Терапия инсомнии, нарушений циркадианного цикла (в том числе у незрячих и работающих посменно), джет-лага, сезонного аффективного расстройства	–
	2 мг	таблетки		Циркадин
	5 мг	таблетки		–
	2,1 мг	патч	Терапия инсомнии, нарушений циркадианного цикла (препарат находится на II фазе клинических испытаний)	–

и нарушениями сна, были показаны эффективность, безопасность и удобство применения комбинации мелатонина (2 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением) и метформина (2000 мг/сут). При оценке динамики суточного профиля артериального давления обратили на себя внимание изменения, произошедшие с таким показателем, как степень ночного снижения артериального давления ($p < 0,05$, различие между группами с приемом метформина и комбинации метформина и мелатонина), являющаяся важным предиктором кардиоваскулярного риска [75].

На данный момент требуются дальнейшие контролируемые исследования для лучшего понимания терапевтической ценности мелатонина в лечении экзогенно-конституционального ожирения и сравнения эффективности разных режимов лечения мелатонином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мелатонин является уникальным гормоном, синхронизирующим эндогенные циркадианные ритмы организма, физиологию и поведение с окружающей средой.

Активное использование искусственного освещения и электронных устройств, излучающих свет синего спектра, в том числе в ночное время, в современном урбанистическом обществе значительно влияет на секрецию мелатонина, приводя к хронической гипомелатонинемии.

Депривация сна и нарушения пищевого поведения, обусловленные гипомелатонинемией, наряду с гиподинамией, могут вносить существенный вклад в распространение «неинфекционной эпидемии XXI в.» — экзогенно-конституционального ожирения.

Применение препаратов мелатонина у лиц с экзогенно-конституциональным ожирением и особенно

имеющих дополнительные причины для развития гипомелатонинемии (например, работающих посменно, подвергающихся освещению в ночные часы и т. д.), оказывает положительное действие на показатели метаболического здоровья. Можно предположить, что применение мелатонина при ожирении будет эффективно даже в отсутствие циркадианного десинхроноза за счет антиоксидантного и противовоспалительного действия мелатонина.

Для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие проспективные контролируемые рандомизированные исследования. При их планировании важно учитывать правила назначения препаратов мелатонина (доз и времени их приема у человека), чтобы избежать ошибок, допущенных в проводимых ранее исследованиях.

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.

Информация о вкладе каждого автора. Цветкова Е.С. — разработка концепции, составление плана рукописи, анализ публикаций, сбор и систематизация данных; Романцова Т.И. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Полуэктов М.Г. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Рунова Г.Е. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Глинкина И.В. — 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

- Benedito-Silva A, Evans S, Viana Mendes J, et al. Association between light exposure and metabolic syndrome in a rural Brazilian town. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238772. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238772>
- Rahman S, St Hilaire M, Gronfier C, et al. Functional decoupling of melatonin suppression and circadian phase resetting in humans. *J Physiol*. 2018;596(11):2147-2157. doi: <https://doi.org/10.1113/jp275501>
- Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, et al. Exposure to Room Light before Bedtime Suppresses Melatonin Onset and Shortens Melatonin Duration in Humans. *Endocrinology*. 2011;152(2):742-742. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.152.2.zee742>
- Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(16):2997-3025. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
- Xia Y, Chen S, Zeng S, et al. Ren Melatonin in macrophage biology: Current understanding and future perspectives. *J Pineal Res*. 2019;66(2):e12547. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12547>
- Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front. Endocrinol*. 2020;11:85. doi:10.3389/fendo.2020.00085.
- Reiter R, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-Warburg Effect of Melatonin: A Proposed Mechanism to Explain its Inhibition of Multiple Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):764. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22020764>
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol*. 2007 Sep;58(3):381-405.
- Majidinia M, Sadeghpour A, Mehrzadi S, et al. Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways. *J Pineal Res*. 2017;63(1). doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12416>
- Boutin JA. Quinone Reductase 2 as a Promising Target of Melatonin Therapeutic Actions. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2016;20:303-317. doi: <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1091882>
- Wang X, Sirianni A, Pei Z, et al. The Melatonin MT1 Receptor Axis Modulates Mutant Huntingtin-mediated Toxicity. *J Neurosci*. 2011;31:14496-15507. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3059-11.2011>
- Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *J Pineal Res*. 2015;58(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12189>
- Stauch B, Johansson L, Cherezov V. Structural insights into melatonin receptors. *FEBS J*. 2019;287(8):1496-1510. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15128>
- Jockers R, Delagrange P, Dubocovich ML, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol*. 2016;173(18):2702-2725. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13536>
- Brydon L, Petit L, Delagrange P, et al. Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes. *Endocrinology*. 2001;142(10):4264-4271. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.142.10.8423>
- Zibolka J, Bazwinsky-Wutschke I, Mühlbauer E, Peschke E. Distribution and density of melatonin receptors in human main pancreatic islet cell types. *J Pineal Res*. 2018;65(1):e12480. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12480>

17. Tan D, Manchester L, Terron M, et al. Melatonin as a naturally occurring co-substrate of quinone reductase-2, the putative MT3melatonin membrane receptor: hypothesis and significance. *J Pineal Res.* 2007;43(4):317-320. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2007.00513.x>
18. Pariente R, Bejarano I, Espino J, et al. Participation of MT3 melatonin receptors in the synergistic effect of melatonin on cytotoxic and apoptotic actions evoked by chemotherapeutics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(5):985-998. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3441-3>
19. Boutin J, Ferry G. Is There Sufficient Evidence that the Melatonin Binding Site MT3 is Quinone Reductase 2? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2019;368(1):59-65. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.118.253260>
20. Smirnov AN. Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry (Mosc).* 2001;66(1):19-26. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1002821427018>
21. Owino S, Sánchez-Breñaño A, Tchicou C, et al. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J Pineal Res.* 2018;64(3). doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12462>
22. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko AV. Activation of Melatonin Signaling Promotes β -Cell Survival and Function. *Mol Endocrinol.* 2015;29(5):682-692. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1293>
23. Kemp DM, Ubeda M, Habener JF. Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;191(2):157-166. doi: [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00064-3](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00064-3)
24. Arendt J, Broadway J. Light and melatonin as zeitgebers in man. *Chronobiol Int.* 1987;4(2):273-282. doi: <https://doi.org/10.3109/07420528709078534>
25. Pagano ES, Spinedi E, Gagliardino JJ. White Adipose Tissue and Circadian Rhythm Dysfunctions in Obesity: Pathogenesis and Available Therapies. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):347-363. doi: <https://doi.org/10.1159/000453317>
26. Pfeffer M, Korf H-W, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol.* 2018;258:215-221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.05.013>
27. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology.* 2011;152(4):1253-1263. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-1088>
28. Ferreira DS, Amaral FG, Mesquita CC, et al. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *PLoS one.* 2012;7(6):e38795. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038795>
29. Rubio-Sastre P, Scheer FA, Gomez-Abellan P, et al. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep (Basel).* 2014;37(10):1715-1719. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.4088>
30. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, et al. Melatonin Absence Leads to Long-Term Leptin Resistance and Overweight in Rats. *Front Endocrinol.* 2018;9:122. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00122>
31. Anhe GF, Caperuto LC, Pereira-Da-Silva M, et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. *J Neurochem.* 2004;90(3):559-566. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02514.x>
32. Mulder H, Nagorny CLF, Lyssenko V, Groop L. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia.* 2009;52(7):1240-1249. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1359-y>
33. Reinehr T, Scherag A, Wang H-J, et al. Relationship between MTNR1B (melatonin receptor 1B gene) polymorphism rs10830963 and glucose levels in overweight children and adolescents†. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(4pt2):435-441. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00738.x>
34. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol.* 2013;178(2):231-238. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kws470>
35. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013;309(13):1388-1396. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2710>
36. Gil-Lozano M, Hunter PM, Behan L-A, et al. Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(1):E41-E50. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00298.2015>
37. Tarnowski M, Malinowski D, Safranow K, et al. MTNR1A and MTNR1B gene polymorphisms in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol : Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2017;33(5):395-398. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1276556>
38. Leitner C, Bartness TJ. An intact dorsomedial hypothalamic nucleus, but not the subzona incerta or reunions nucleus, is necessary for short-day melatonin signal-induced responses in Siberian hamsters. *Neuroendocrinology.* 2011;93(1):29-39. doi: <https://doi.org/10.1159/000320474>
39. de Farias T da SM, de Oliveira AC, Andreotti S, et al. Pinelectomy interferes with the circadian clock genes expression in white adipose tissue. *J Pineal Res.* 2015;58(3):251-261. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12211>
40. Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Campos D, et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2013;55(4):416-423. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12089>
41. Halpern B, Mancini MC, Bueno C, et al. Melatonin Increases Brown Adipose Tissue Volume and Activity in Patients With Melatonin Deficiency: A Proof-of-Concept Study. *Diabetes.* 2019;68(5):947-952. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-0956>
42. de Souza CAP, Gallo CC, de Camargo LS, et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res.* 2019;66(2):e12549. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12549>
43. Nduhirabandi F, du Toit EF, Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol.* 2012;205(2):209-223. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02410.x>
44. Corbalán-Tutau D, Madrid JA, Nicolás F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers "melatonin and cortisol" and associations with metabolic syndrome components. *Physiol & Behav.* 2014;123:231-235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.06.005>
45. Măntele S, Otway DT, Middleton B, et al. Daily rhythms of plasma melatonin, but not plasma leptin or leptin mRNA, vary between lean, obese and type 2 diabetic men. *PLoS one.* 2012;7(5):e37123. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037123>
46. Бобко О.В., Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Клиценко О.А. Маркеры десинхронизации в оценке риска развития метаболического синдрома // *Медицинский алфавит.* — 2019. — Т. 1. — №4. — С. 21-26. [Bobko OV, Tikhomirova OV, Zybyina NN, Klitsenko OA. Desynchronization markers in risk assessment of metabolic syndrome development. *Med Alph.* 2019;1(4):21-26 (in Russ.)]. doi: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-4\(379\)-21-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-21-26)
47. Gonciarz M, Bielański W, Partyka R, et al. Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin. *J Pineal Res.* 2013;54(2):154-161. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01023.x>
48. Celinski K, Konturek PC, Slomka M, et al. Altered basal and postprandial plasma melatonin, gastrin, ghrelin, leptin and insulin in patients with liver cirrhosis and portal hypertension without and with oral administration of melatonin or tryptophan. *J Pineal Res.* 2009;46(4):408-414. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00677.x>
49. Cagnacci A, Malmusi S, Zanni A, et al. Acute modifications in the levels of daytime melatonin do not influence leptin in postmenopausal women. *J Pineal Res.* 2002;33(1):57-60. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.01893.x>
50. Agabiti-Rosei C, De Ciuceis C, Rossini C, et al. Anticontractile activity of perivascular fat in obese mice and the effect of long-term treatment with melatonin. *J Hypertens.* 2014;32(6):1264-1274. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000178>
51. Nduhirabandi F, Huisamen B, Strijdom H, et al. Short-term melatonin consumption protects the heart of obese rats independent of body weight change and visceral adiposity. *J Pineal Res.* 2014;57(3):317-332. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12171>
52. Montalbano G, Mania M, Abbate F, et al. Melatonin treatment suppresses appetite genes and improves adipose tissue plasticity in diet-induced obese zebrafish. *Endocrine.* 2018;62(2):381-393. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1653-x>

53. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(5):1213-1219. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161588>.
54. Movahed MR, Lee JZ, Lim WY, et al. Strong independent association between obesity and essential hypertension. *Clin Obes*. 2016;6(3):189-192. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12139>.
55. Алексеева Н.С., Салмина-Хвостова О.И., Белобородова Е.В. Взаимосвязь нарушений пищевого поведения с уровнем мелатонина и серотонина при метаболическом синдроме // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2016. — Т. 4. — №93. — С. 39-44. [Alekseeva NS, Salmina-Khvostova OI, Beloborodova EV. Interrelationship of eating disorders and level of melatonin and serotonin in metabolic syndrome. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. 2016;4(93):39-44 (in Russ.)].
56. Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Фоминых Ю.А. Оценка роли гормонов в формировании пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом // *Дневник Казанской медицинской школы*. — 2019. — Т. 2. — №24. — С. 8-14. [Uspenskii YuP, Sousova YaV, Fominykh YuA. An evaluation of the role of hormones in the formation of food behavior in patients with metabolic syndrome. *Dnevnik Kazanskoi meditsinskoi shkoly*. 2019;2(24):8-14 (in Russ.)].
57. Reiter RJ, Tan D-X, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med*. 2012;44(6):564-577. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.586365>
58. Arora T, Chen MZ, Cooper AR, et al. The Impact of Sleep Debt on Excess Adiposity and Insulin Sensitivity in Patients with Early Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(5):673-680. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.5792>
59. Quera-Salva MA, Claustat B. Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia. *Encephale*. 2018;44(6):548-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.06.005>
60. Májovský M, Rezáčová L, Sumová A, et al. Melatonin and cortisol secretion profile in patients with pineal cyst before and after pineal cyst resection. *J Clin Neurosci: Off J Neurosurg Soc Australas*. 2017;39:155-163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.01.022>.
61. Comai S, Ochoa-Sanchez R, Gobbi G. P.1.g.109 Distinct role of melatonin MT1 and MT2 receptors in sleep and anxiety: insights from melatonin receptor knockout mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:S268. doi: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(14\)70420-1](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(14)70420-1)
62. Ochoa-Sanchez R, Comai S, Lacoste B, et al. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci*. 2011;31(50):18439-18452. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2676-11.2011>
63. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.005>.
64. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *Focus (Madison)*. 2014;12(1):73-79. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.12.1.73>
65. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2012. — Т. 112. — №9. — С. 26-31. [Poluektov MG, Levin YaI, Boiko AN. The results of Russian multicenter open-label observational study of the efficacy and safety of melaxen (melatonin) for the treatment of disordered sleep in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2012;112(9):26-31. (in Russ.)].
66. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*. 1992;9(5):380-392. doi: <https://doi.org/10.3109/07420529209064550>
67. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, et al. Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Curr Biol*. 2015;25(22):3004-3010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.011>
68. Barboni MTS, Bueno C, Nagy BV, et al. Melanopsin System Dysfunction in Smith-Magenis Syndrome Patients. *Investig Ophthalmol & Vis Sci*. 2018;59(1):362-369. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.17-22612>
69. Bonnefond A, Froguel P. The case for too little melatonin signalling in increased diabetes risk. *Diabetologia*. 2017;60(5):823-825. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4255-x>
70. Zanuto R, Siqueira-Filho MA, Caperuto LC, et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *J Pineal Res*. 2013;55(2):156-165. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12056>
71. Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB, et al. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol*. 2016;84(3):342-347. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12942>
72. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol life Sci: CMLS*. 2017;74(21):3863-3881. doi: <https://doi.org/10.1007/s00181-017-2609-7>
73. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Clinical Uses of Melatonin: Evaluation of Human Trials. *Curr Med Chem*. 2010;17(19):2070-2095. doi: <https://doi.org/10.2174/092986710791233689>
74. Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2000;29(4):193-200. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0633.2002.290401.x>
75. Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н., и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна // *Артериальная гипертензия*. — 2017. — Т. 23. — №2. — С. 150-159. [Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, et al. Effects of melatonin on blood pressure, endothelial function and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. *Arterial Hypertens*. 2017;23(2):150-159. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Цветкова Евдокия Сергеевна [Evdokiia S. Tsvetkova, MD]**; адрес: Россия, 119991, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2-4 Bolshaya Pirogovskaya st., 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5421-0981>; eLibrary SPIN: 9047-4183; e-mail: evatsvetkova.md@gmail.com

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [Tatiana I. Romantsova, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Полуэктов Михаил Гурьевич, к.м.н. [Mikhail G. Poluektov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>; eLibrary SPIN: 7539-9525; e-mail: polouekt@mail.ru

Рунова Гюзель Евгеньевна, к.м.н. [Guzel E. Runova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>; eLibrary SPIN: 3639-6932; e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Glinkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>; eLibrary SPIN: 2731-2400; e-mail: irina_glinkina@rambler.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

***Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.**

ЦИТИРОВАТЬ:

Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 112-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12279>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):112-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12279>

ТИПЫ ОЖИРЕНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



© С.В. Миклишанская*, Н.А. Мазур

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Крупные проспективные исследования, включающие от нескольких сотен тысяч до нескольких миллионов человек из общей популяции, показали, что у лиц с ожирением общая смертность выше, чем у людей с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Использование ИМТ в предсказании прогноза у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводило к выявлению обратной взаимосвязи между ИМТ и риском смерти. Ожирение, определяемое по ИМТ, оказывается весьма гетерогенным при определении прогноза в разных группах больных. Использование визуализирующей техники при обследовании позволило установить, что плохие последствия для здоровья сопряжены с накоплением висцеральной жировой ткани. Новые данные также свидетельствуют о том, что эктопическое отложение жира (в печени, в эпикарде) может способствовать повышению риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Количество исследований, изучавших непосредственное влияние висцеральной жировой ткани на смертность, очень ограничено. Их результаты крайне противоречивы, основаны не на проспективных наблюдениях, а на построении статистических моделей. Жировая ткань рассматривается в настоящее время как эндокринный и паракринный орган. Отложение жировой ткани во внутренних органах, помимо метаболических нарушений, вероятно, приводит к формированию также местных неблагоприятных воздействий. Вышеприведенные данные подводят нас к заключению о необходимости создания новой классификации, которая позволила бы улучшить стратификацию риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у лиц с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИМТ; абдоминальное ожирение; внутрибрюшной жир; смертность.

TYPES OF OBESITY AND THEIR IMPACT ON LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

© Sofia V. Miklishanskaya*, Nikolay A. Mazur

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Large prospective studies involving several hundred thousands to several million people from the general population have shown that people with obesity have a higher overall mortality rate than people with a normal BMI. The use of BMI in predicting the prognosis of people with cardiovascular disease has led to the inverse relationship between BMI and risk of death. Obesity, determined by BMI, is very heterogeneous in determining prognosis in different groups of patients. The use of imaging techniques during the examination revealed that poor health effects are associated with the accumulation of visceral adipose tissue. New evidence also suggests that ectopic deposition of fat (in the liver, in the epicardium) may increase the risk of developing atherosclerosis and cardiovascular disease and type 2 diabetes. The number of studies examining the direct effect of visceral adipose tissue on mortality is very limited. Their results are extremely contradictory, based not on prospective observations, but on the construction of statistical models. Adipose tissue is currently considered as an endocrine and paracrine organ. Deposition of adipose tissue in the internal organs, in addition to metabolic disorders, probably leads to the formation of local adverse effects. The above data lead us to the conclusion that it is necessary to create a new classification that would improve the stratification of the risk of developing cardiovascular disease and death in people with obesity.

KEYWORDS: obesity; abdominal; BMI; intra-abdominal fat; mortality.

ВВЕДЕНИЕ

В мире, по опубликованным в 2016 г. сведениям Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением. В России, по данным на конец 2016 г., зарегистрировано 23,5 млн лиц с ожирением [1–3].

Ожирение является одной из ведущих причин заболеваемости, преждевременной смерти и устойчивой

инвалидности в мире. Чрезмерные жировые отложения приводят к серьезным последствиям для здоровья, таким как сердечно-сосудистые заболевания (в основном болезни сердца и инсульт), диабет второго типа, мышечно-скелетные повреждения, такие как остеоартрит, и некоторые раковые заболевания (рак эндометрия, молочной железы и толстой кишки) [4]. В настоящее время ВОЗ определяет ожирение как увеличение жировой ткани, которое наносит вред здоровью, и предлагает индекс массы тела (ИМТ) как ориентир для оценки

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



нормального и избыточного веса, а также ожирения. ИМТ определяется как вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах, измеряется в $\text{кг}/\text{м}^2$.

Принятым сегодня критерием диагностики ожирения является $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$. На основании величины ИМТ выделяют также степени так называемого общего ожирения: 1-я степень (легкое) — $30\text{--}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$; 2-я степень (умеренное) — $35\text{--}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$; 3-я степень (тяжелое) — $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$. У лиц с нормальным весом ИМТ составляет от $18,5$ до $24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$. ИМТ, достигающий от $25,0$ до $29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, определяется как повышенный. Дефицит массы тела диагностируется при $\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ [5].

В настоящее время полагают, что ИМТ не может полностью предсказать риск развития заболеваний и смерти. Кроме того, не у всех лиц с ожирением выявляются метаболические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что даже послужило основанием для формирования представлений о метаболически здоровом ожирении. В связи с чем стали выделять различные типы ожирения в зависимости от локализации жировой ткани. Анализ имеющихся на сегодняшний день данных о влиянии различных типов ожирения на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и прогноз жизни посвящен наш обзор.

В процессе набора материала были проанализированы ранее выполненные обзоры, оригинальные исследования, в том числе и популяционные, в которых изучалось влияние различных типов ожирения на смертность и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и/или метаболических нарушений. Поиск исследований осуществлялся по базе данных Pubmed. Ключевыми словами в ходе поиска были: «ожирение», «риск смерти», «сердечно-сосудистые заболевания», «абдоминальное ожирение», «висцеральное ожирение», «глутеофemorальное ожирение», «индекс массы тела», «ожирение нижнего тела», «классификация ожирения». Также учитывались отечественные публикации по теме ожирения, которые были замечены нами в периодических изданиях или оформлены в качестве рекомендации по ведению больных с ожирением.

ОБЩЕЕ ОЖИРЕНИЕ

Сегодня ИМТ используется не только для диагностики ожирения, но и для прогнозирования неблагоприятных исходов. Большое количество исследований, включавших многочисленные группы населения, показало наличие связи между ожирением и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета. В связи с чем уже в первых Американских и Европейских рекомендациях по профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний ожирение было включено в число основных факторов риска, требующих контроля [6, 7]. Последующие крупные проспективные исследования, включающие от нескольких сотен тысяч до нескольких миллионов человек из общей популяции, показали, что у лиц с ожирением ($\geq 30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$) общая смертность выше, чем у людей с нормальным ИМТ

($18,5\text{--}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$) [8–12]. На основании данных этих исследований взаимосвязь между ИМТ и риском смерти графически была представлена в публикациях в виде кривых J- или U-образной формы, где у лиц со сниженной массой тела ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$) отмечено повышение риска смерти. Лица с нормальным весом [9–11], а также с повышенной массой тела ($25\text{--}30 \text{ кг}/\text{м}^2$) имели наименьший риск смерти [8], а у лиц с ожирением вновь отмечалось повышение риска смерти, при этом в ряде исследований отмечено повышение риска уже с $\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$, а в других работах было показано, что у лиц с $\text{ИМТ} < 35 \text{ кг}/\text{м}^2$ еще сохраняется низкий риск смерти, и резкий скачок наступает лишь при ожирении 2–3-й степени [12].

Среди причин смерти у лиц с низким ИМТ ($< 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$) отмечаются заболевания органов дыхания (туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, пневмония), а у лиц с ожирением повышение смертности обусловлено развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на доступность метода, наличие доказательств влияния на риск развития заболеваний и на риск смерти, ИМТ имеет ряд ограничений: во-первых, с помощью ИМТ не определяются очень важные данные, в частности, количество общей жировой ткани, количество жировой ткани, располагающейся внутри брюшной полости, так называемой висцеральной жировой ткани, распределение которой у различных лиц с одинаковым ИМТ может сильно варьировать, что имеет различные последствия для здоровья [13]. Во-вторых, ИМТ может оказаться ложно завышенным за счет увеличения мышечной массы у пациента [14]. В-третьих, попытки использования ИМТ в предсказании прогноза у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводили к выявлению обратной взаимосвязи между ИМТ и риском смерти, что было названо «парадоксом ожирения». Однако более детальный анализ показал, что практически все исследования, выявившие обратную взаимосвязь между риском смерти и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), носили ретроспективный характер и страдали от ряда методологических ошибок, не учитывали другие факторы риска, которые могли повлиять на результаты, и не проводили разделение больных на группы с учетом сердечно-сосудистого риска [15].

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ

Учитывая ограниченную диагностическую точность ИМТ при выявлении лиц с избыточным содержанием жира в организме, особенно в диапазоне ИМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, а также у мужчин и пожилых людей [16], в последовавших далее исследованиях стали оценивать другой показатель — величину окружности талии (ОТ). Уже в рекомендациях по ведению пациентов с ожирением и избыточным весом в 1998 г. было указано о целесообразности измерения ОТ в группе лиц с ИМТ $25,0\text{--}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ для повышения точности стратификации риска [17]. В проведенном в дальнейшем исследовании было показано, что наибольшая ценность измерения ОТ проявляется у лиц с нормальным и повышенным ИМТ, так как у этих категорий больных, имеющих низкий риск смерти по данным ИМТ, наличие

увеличенной ОТ было связано с увеличением риска смерти [9]. В другом большом исследовании, включавшем 245 533 участника в возрасте 51–72 лет, результаты наблюдения в течение 9 лет показали, что наличие повышенного значения ОТ у лиц с нормальным ИМТ ассоциировалось с 20% увеличением риска смерти по сравнению с лицами с нормальным ИМТ и нормальной ОТ [18]. Вместе с тем в крупных проспективных исследованиях, включавших лиц из общей популяции, не было установлено, что повышенные значения ОТ позволяли лучше стратифицировать риск больных по сравнению с ИМТ [9]. При этом небольшие проспективные когортные исследования демонстрировали преимущества определения ОТ в предсказании риска смерти у отдельных групп больных [19–20].

Объединенный анализ 11 проспективных когортных исследований (медиана наблюдения 9 лет), включавших 650 000 лиц и 78 000 случаев смерти, выявил линейную ассоциацию между ОТ и риском смерти при любом ИМТ от 20 до 50 кг/м². Более высокие значения ОТ были ассоциированы с более высоким риском смерти. Кроме того, в данном анализе увеличение ОТ на каждые 5 см сочеталось с ростом риска смерти у мужчин на 7% и у женщин на 9%. Снижение продолжительности жизни в возрасте 40 лет составило 3 года у мужчин и 5 лет у женщин при сравнении с самыми высокими и самыми низкими показателями ОТ [21].

В корейском проспективном исследовании, включившем практически все население Южной Кореи (8 796 759 человек; медиана наблюдения 5,3 года), было показано, что, за исключением лиц с низким ИМТ, во всех других группах (ИМТ 18,5–22,9; 23–24,9 и ≥ 25 кг/м²) ОТ, которая была равной или превышала 90 см у мужчин и 85 см у женщин, ассоциировалась со значительным увеличением риска смерти, при этом учитывались такие факторы риска, как возраст, употребление алкоголя, курение, двигательная активность, показатели липидного профиля и сопутствующие заболевания. Однако ассоциация ОТ со смертностью и оптимальные параметры ОТ и достоверно различались в разных подгруппах в зависимости от возраста, пола и ИМТ [22].

В исследованиях у больных с ССЗ, в частности с ишемической болезнью сердца (ИБС), величина ОТ имела преимущества в определении риска смерти по сравнению с ИМТ. В частности, в 2011 г. был опубликован метаанализ нескольких проспективных когортных исследований, которые были отобраны согласно следующим критериям: 1) наличие ИБС; 2) наличие данных о величине ОТ и соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТБ); 3) данные по смертности; 4) длительность наблюдения минимум 6 мес. В окончательный анализ вошли 15 923 пациента с ИБС и 5696 случаев смерти, медиана наблюдения составила 2,3 года (межквартильный размах 0,5–7,4 года). Полученные данные показали, что увеличение ОТ напрямую ассоциировалось с увеличением риска смерти у больных ИБС. При этом ИМТ имел обратную ассоциацию с риском смерти, что, по-видимому, является отражением наличия так называемого парадокса ожирения. Увеличение риска смерти, ассоциированное с увеличением ОТ, наблюдалось как у лиц с повышенным, так и с нормальным ИМТ. В ходе анализа

было установлено, что показатели ОТ выше референсных значений (у женщин >88 см и у мужчин >102 см), а ОТБ $\geq 0,85$ у женщин и $\geq 0,90$ у мужчин позволяют осуществлять более точно стратификацию риска смерти по сравнению с ИМТ. Причем данная закономерность прослеживалась и у лиц с нормальным ИМТ [23]. Кроме того, в ряде проспективных исследований было показано, что показатель ОТ может выступать как предиктор развития сахарного диабета 2 типа [24–25], артериальной гипертензии и дислипидемии [26] и ассоциируется с риском развития ИБС [27]. Приведенные данные свидетельствуют, что ожирение, определяемое по ИМТ, оказывается удивительно гетерогенным [28].

ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ

В проведенных исследованиях также было показано, что большее значение в плане развития метаболических нарушений и ССЗ имеет локализация ожирения [29]. Так, скопление жировой ткани в области живота сопряжено с большим риском неблагоприятных последствий для здоровья, чем скопление жировой ткани в области ягодиц и бедер (глютеофemorальное ожирение). При этом глютеофemorальное ожирение ассоциируется с благоприятным воздействием на липидные параметры и прогноз жизни [28].

Внедрение в практику визуализирующей техники КТ или МРТ позволило установить, что наихудшие последствия для здоровья сопряжены со скоплением висцеральной жировой ткани, которая локализуется внутри брюшной полости, позади мышц передней брюшной стенки, между внутренними органами и в забрюшинном пространстве [30]. Увеличение ОТ часто трактуют как косвенный показатель наличия висцерального ожирения, т.к. это в значительной степени связано с количеством внутрибрюшного (висцерального) жира. Ashwell и коллеги первыми показали наличие корреляции между количеством висцерального жира и величиной ОТБ [30, 31].

Однако по сравнению с ОТБ только ОТ более тесно связана с количеством висцерального жира [25, 27]. В крупном международном исследовании с использованием компьютерной томографии (INSPIRE ME IAA) было показано, что увеличение ОТ в пределах каждой единицы ИМТ было связано с увеличением количества висцеральной жировой ткани [32].

Взаимосвязь размеров ОТ и количества висцеральной жировой ткани подчеркивает важность рутинного измерения ОТ в клинической практике. Однако наличие опасного для здоровья висцерального ожирения не всегда легко заметить, используя лишь антропометрические данные. Отсутствие стандартизированного подхода к измерению ОТ, которая, в свою очередь, существенно зависит от положения пациента при измерении, приема пищи, акта дыхания и конституциональных особенностей [33], предрасполагает к тому, что на сегодняшний день золотым стандартом оценки висцерального ожирения служат КТ и МРТ, которые дополнительно позволяют одновременно оценить не только количество висцерального жира, но и распространение его на внутренние органы, что имеет важное значение для стратификации риска больных.

К висцеральному ожирению относится также накопление висцеральной жировой ткани в местах, где жировая ткань физиологически не содержится (печень, поджелудочная железа, сердце и скелетные мышцы) [30]. Считается, что это происходит вследствие развития адипозопатии, т.е., патологической реакции жировой ткани на избыточное поступление энергии с пищей [28]. Когда подкожная жировая ткань становится неспособной к дальнейшему расширению, для того чтобы приспособиться к перекармливанию (избыточному поступлению пищи), происходит накопление жировой ткани в висцеральном депо и внутренних органах. Это позволяет предположить, что пластичность и расширяемость подкожной жировой ткани (или отсутствие этих свойств) защищают или предрасполагают к накоплению жировой ткани в висцеральном депо или во внутренних органах. Сопутствующие этому метаболические нарушения привели к формированию концепции так называемого «индивидуального жирового порога», при превышении которого увеличивается вероятность развития таких метаболических нарушений, как сахарный диабет 2 типа, даже если по данным ИМТ определяется нормальный или избыточный вес [34, 35]. Новые данные также свидетельствуют о том, что эктопическое отложение жира (в печени, в эпикарде) может способствовать повышению риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также сахарного диабета 2 типа [30, 36]. Результаты эпидемиологических исследований за последние 30 лет показали, что висцеральная жировая ткань, измеренная с помощью КТ или МРТ, является независимым маркером риска сердечно-сосудистой заболеваемости, метаболических нарушений и смертности, в то время как подкожная брюшная жировая ткань (ПЖТ) менее значима в предсказании сердечно-сосудистого риска [30].

Несмотря на то что установлена взаимосвязь между висцеральной жировой тканью и риском метаболических нарушений [30, 37], количество исследований, изучавших непосредственное влияние висцеральной жировой ткани на смертность, очень ограничено, и их результаты противоречивы, основаны не на проспективных наблюдениях, а на построении статистических моделей, в которых оценивается влияние висцеральной жировой ткани на смертность с учетом случайных факторов, не влияющих ни на развитие ССЗ, ни на их исход. Кроме того, включенные в анализ больные могли различаться по таким факторам риска, как липидный профиль, наличие артериальной гипертензии. Доступными оказались 3 исследования по оценке влияния висцеральной жировой ткани на смертность, отвечающие современным требованиям. Одно из первых исследований включало исключительно мужчин, отобранных из когорты лиц, которым между 1995–1999 гг. была проведена КТ. Результаты оценили спустя в среднем $2,2 \pm 1,3$ года. Из 291 человека, включенных в исследование, 97 умерли. При этом погибшие имели не только большее количество висцерального жира, чем лица из контрольной группы (выжившие), но также среди погибших было большее количество лиц с сахарным диабетом 2 типа, высоким артериальным давлением и бывших курильщиков. На основании статистической

модели было показано, что висцеральный жир, независимо от других факторов (ОТ, подкожный жир), предсказывает смертность [38].

В исследовании AGES-Reykjavik Study оценили значение как подкожной, так и висцеральной жировой ткани, располагающихся в абдоминальной области, для формирования риска смерти. Наблюдение осуществлялось за 4410 обследованными в течение 11 лет (в среднем 8 лет). Полученные в определенных статистических моделях результаты показали, что наличие висцеральной жировой ткани ассоциировалось с повышенным риском смерти у женщин с ожирением. При этом подкожная жировая ткань в области живота или бедер имела обратную ассоциацию со смертностью у женщин с нормальным и избыточным весом. При построении моделей учитывались такие факторы, как возраст, уровень образования, курение, физическая активность, злоупотребление алкоголем. Но значимой ассоциацией между наличием висцеральной жировой ткани и смертностью стала только после учета наличия сахарного диабета и ИБС [39]. По данным другого наблюдения, включавшего 11 463 человека, представляющих выборку из ранее проведенного исследования NHANES III, медиана наблюдения которых составила 18,7 года, был рассчитан индекс висцеральной жировой ткани. Расчет индекса висцеральной жировой ткани осуществлялся по формуле, в которую были включены следующие параметры: ОТ, ИМТ, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности. Результаты показали, что более высокое значение индекса висцеральной жировой ткани ассоциируется с риском общей и сердечно-сосудистой смертности [40].

Поскольку жировая ткань рассматривается в настоящее время как эндокринный и паракринный орган, отложение жировой ткани во внутренних органах как способствует развитию метаболических нарушений, так и оказывает местное влияние, в частности, рассматривается возможность липидов проникать внутрь стенки коронарной артерии, способствуя образованию атеросклеротической бляшки. В ряде исследований была показана тесная связь между объемом перикоронарной жировой ткани и поражением связанного с ней сегмента коронарной артерии как у больных с ОКС, так и у больных с ИБС и лиц без предшествовавшего коронарного анамнеза [41–43]. Кроме того, перикоронарная жировая ткань значимо ассоциирована со степенью и тяжестью коронарного атеросклероза и может быть определяющим фактором уязвимости атеросклеротической бляшки [43].

Наличие жировой ткани в эпикардальном слое, которая имеет наиболее тесную связь с миокардом и коронарными артериями, также продемонстрировала значимую ассоциацию со степенью стенозирования коронарных артерий: чем больший объем эпикардальной жировой ткани выявлялся по данным посмертного КТ, тем с большей степенью стенозирования коронарных артерий он сочетался [44]. Ее образование тесно связано не только с ИБС, как было показано выше [45], но и с фибрилляцией предсердий [46] и диастолической сердечной недостаточностью [47].

В 2009 г. были опубликованы результаты исследования по типу случай-контроль, больные были взяты

из исследования MESA, у которых в течение 2002–2005 гг. проводилось КТ-исследование. Полученные данные показали, что наличие перикардального жира, располагающегося как внутри, так и снаружи перикарда, ассоциируется с более высоким риском развития ИБС. В ходе исследования были проанализированы 998 КТ-изображений лиц без ИБС. В результате было установлено, что более высокие квартили содержания перикардального жира были связаны с более высоким риском развития ИБС (из 998 участников у 148 развилась ИБС) [48]. В проспективном исследовании с включением 1030 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (медиана наблюдения 4,7 года) было выявлено, что более высокие показатели содержания эпикардальной жировой ткани, определенной при помощи ЭхоКГ (выше медианы 5 мм), были ассоциированы с комбинированной конечной точкой (развитие ССЗ и смертность). При этом только у мужчин содержание эпикардальной жировой ткани, превышающее медиану в 5 мм, было ассоциировано с 41% увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности после поправки на факторы риска развития ССЗ (возраст, пол, систолическое АД, ИМТ, уровень липопротеидов низкой плотности, курение, длительность сахарного диабета и уровень гликированного гемоглобина) [49]. В другом исследовании, включавшем 95 пациентов, впервые направленных на гемодиализ в связи с 5-й стадией почечной недостаточности, было показано, что количество эпикардальной жировой ткани, превышающее медиану в 113 см³, было независимым предиктором смертности в построенных статистических моделях. Увеличение количества эпикардальной жировой ткани на каждые 10 см³ сопровождалось 6% увеличением риска смерти. Выживаемость пациентов с содержанием эпикардальной жировой ткани выше медианы составила 44,6%, ниже медианы — 71,2% соответственно. Период наблюдения составил 4 года. Все пациенты не имели в анамнезе трансплантации почек, аортокоронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий, а также фибрилляции или трепетания предсердий. Эти данные были учтены для того, чтобы получить более гомогенную популяцию [50].

В проспективном наблюдательном исследовании, включившем 190 пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, было установлено, что толщина эпикардальной жировой ткани >6 мм по данным Эхо-КГ предсказывала риск возникновения сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация из-за хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии). При этом такие показатели, как старший возраст, наличие ИБС, большее количество баллов по CHA₂DS₂-VASc, более низкая скорость клубочковой фильтрации, терапия блокаторами кальциевых каналов, более высокая масса миокарда левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка коррелировали с большей толщиной эпикардальной жировой ткани (> 6 мм) [51]. Кроме того, недавнее исследование продемонстрировало, что содержание большего количества жировой ткани в печени ассоциировано с большим объемом эпикардальной жировой ткани, определенной по данным КТ, независимо от традиционных факторов риска [52].

ГЛЮТЕОФЕМОРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ

В отличие от висцерального ожирения, накопление жировой ткани в области ягодиц и бедер (глутеофеморальное ожирение) ассоциируется с уменьшением риска развития ССЗ [53], инфаркта миокарда [54], сахарного диабета 2 типа и онкологических заболеваний [55], а также с лучшими показателями липидного обмена [28]. В связи с этим жировое депо нижней части тела можно рассматривать в качестве противовеса висцеральному жировому депо. Жировая ткань нижней части тела (глутеофеморальная жировая ткань) может оказывать защитное влияние, действуя как метаболический буфер при поступлении жиров из пищи и защищая другие органы и ткани от липотоксичности, вызванной избытком липидов и эктопическим отложением жировой ткани. При этом данные о взаимосвязи глутеофеморального ожирения и смертности отсутствуют.

Висцеральная жировая ткань существенно отличается от подкожной жировой ткани (разновидностью которой является глутеофеморальная жировая ткань, локализованная в области ягодиц и бедер) по типу жировых клеток (адипоцитов), их эндокринной функции, липолитической активности, ответу на инсулин и другие гормоны. Помимо расположения в непосредственной близости от внутренних органов, висцеральная жировая ткань характеризуется также лучшей васкуляризацией и иннервацией. В висцеральной жировой ткани преобладают воспалительные клетки (макрофаги), она более метаболически активна и чувствительна к липолизу и нечувствительна к влиянию инсулина по сравнению с подкожной жировой тканью [56]. Все это создает предпосылки для неблагоприятного влияния висцеральной жировой ткани как на липидный и углеводный обмен, так и для местного влияния при проникновении во внутренние органы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные данные об ожирении характеризуются большой гетерогенностью его значения в клинической практике. Представляется целесообразной разработка новой классификации ожирения, основанной на учете степени индивидуального риска развития ССЗ и их осложнений.

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: Миклишанская С.В. — анализ и интерпретация литературных данных, написание статьи; Мазур Н.А. — разработка концепции и дизайна статьи, 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. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр. (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
2. World Health Organization. *Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. 2009. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html
3. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
4. World Health Organization. *What are the health consequences of being overweight?* 2013. Available from: <https://www.who.int/features/qa/49/ru/>
5. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-424. doi: <https://doi.org/10.1159/000442721>
6. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89(3):1333-1445. doi: <https://doi.org/10.1161/01>
7. Pyörälä K, Debacker G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the task force of the European Society of cardiology, European atherosclerosis Society and European society of Hypertension. *Atherosclerosis*. 1994;110(2):121-161. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)90200-3](https://doi.org/10.1016/0021-9150(94)90200-3)
8. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-Specific Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity. *JAMA*. 2007;298(17):2028-2037. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.17.2028>
9. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med*. 2008;359:2105-2120. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801891>
10. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
11. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-2219. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000367>
12. Orpana HM, Berthelot JM, Kaplan MS, et al. BMI and mortality: results from a national longitudinal study of Canadian adults. *Obesity*. 2010;18(1):214-218. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.191>
13. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol*. 2006; 35(1):83-92. DOI: 10.1093/ije/dyi253.
14. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1345-1354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.022>
15. Miklishanskaya SV, Mazur NA, Solomasova LV, Chigineva VV. Evidence Based Obesity Paradox. *J Card Disord Therapy*. 2019;102:2.
16. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J. et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes*. 2008;32(6):959-966. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.11>
17. Wang S, Ren J. Executive Summary of the Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1855-1867. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.158.17.1855>
18. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. Waist Circumference and Mortality. *Am J Epidemiol*. 2008;167(12):1465-1475. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn079>
19. Visscher T, Seidell J, Molarius A, et al. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *Int J Obes*. 2001;25(11):1730-1735. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801787>
20. Simpson JA, MacInnis RJ, Peeters A, et al. A Comparison of Adiposity Measures as Predictors of All-cause Mortality: The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obesity*. 2007;15(4):994-1003. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.622>
21. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, et al. A Pooled Analysis of Waist Circumference and Mortality in 650,000 Adults. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):335-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.011>
22. Cho GJ, Yoo HJ, Hwang SY, et al. Differential relationship between waist circumference and mortality according to age, sex, and body mass index in Koreans with age of 30-90 years: a nationwide health insurance database study. *BMC Med*. 2018;16(1):131. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1114-7>
23. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Central Obesity and Survival in Subjects With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1877-1886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.058>
24. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):555-563. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.3.555>
25. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body Fat Distribution and Risk of Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(7):614-619. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009158>
26. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, et al. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes*. 2004;28(3):402-409. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802567>
27. Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women. *Curr. Opin. Cardiol*. 2008;23:591-598. doi: <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328313133a>
28. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137:1391-1406. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>
29. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21). doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
30. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:715-725. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
31. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *BMJ*. 1985;290(6483):1692-1694. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6483.1692>
32. Nazare J-A, Smith J, Borel A-L, et al. Usefulness of Measuring Both Body Mass Index and Waist Circumference for the Estimation of Visceral Adiposity and Related Cardiometabolic Risk Profile (from the INSPIRE ME IAA Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(3):307-315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.039>
33. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — Т. 20. — №4. — С. 111-117. [Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Beteleva YuE, Kuznetsova TYu. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(4):111-117. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-111-117>
34. Cuthbertson DJ, Steele T, Wilding JP, et al. What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications? *Int J Obes (Lond)*. 2017;41:853-865. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.4>
35. Taylor R, Holman RR. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. *ClinSci (Lond)*. 2015;128:405-410. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20140553>

36. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301–1313. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264>
37. Scaglione R, Di Chiara T, Cariello T, Licata G. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal? *Intern Emerg Med*. 2010;5(2):111–119. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-009-0332-6>
38. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, et al. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity*. 2006;14:336–341. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2006.43>
39. Koster A, Murphy RA, Eiriksdottir G, et al. Fat distribution and mortality: The AGES-Reykjavik study. *Obesity*. 2015;23(4):893–897. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21028>
40. Brown JC, Harhay MO, Meera N. Visceral Adipose Tissue Dysfunction and Mortality among a Population-Based Sample of Males and Females. *Diabetes Metab*. 2016;42(5):382–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.05.001>
41. Balcer B, Dykun I, Schlosser T, et al. Pericoronary fat volume but not attenuation differentiates culprit lesions in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2018;276:182–188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.035>
42. Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, et al. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J — Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):490–497. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex314>
43. Hassan M, Said K, Rizk H, et al. Segmental peri-coronary epicardial adipose tissue volume and coronary plaque characteristics. *Eur Hear J — Cardiovasc Imaging*. 2016;17(10):1169–1177. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev298>
44. Sequeira DI, Ebert LC, Flach PM, et al. The correlation of epicardial adipose tissue on postmortem CT with coronary artery stenosis as determined by autopsy. *Forensic Sci Med Pathol*. 2015;11(2):186–192. doi: <https://doi.org/10.1007/s12024-015-9659-7>
45. Douglass E, Greif S, Frishman WH. Epicardial Fat. *Cardiol Rev*. 2017;25(5):230–235. doi: <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000153>
46. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, et al. The Concept of Normal Weight Obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426–433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.003>
47. Wong C, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *European Heart Journal*. 2017;38(17):1294–1302. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045>
48. Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):499–504. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27358>
49. Christensen RH, von Scholten BJ, Hansen CS, et al. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:114. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0917-y>
50. D'Marco LG, Bellasi A, Kim S, et al. Epicardial adipose tissue predicts mortality in incident hemodialysis patients: a substudy of the Renage in New Dialysis trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(10):2586–2595. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft264>
51. Chu C-Y, Lee W-H, Hsu P-C, et al. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e2874. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002874>
52. Wolff L, Bos D, Murad SD, et al. Liver fat is related to cardiovascular risk factors and subclinical vascular disease: the Rotterdam Study. *Eur Hear J — Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1361–1367. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew174>
53. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes*. 2010;34(6):949–959. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.286>
54. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640–1649. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67663-5)
55. Gupta A, Pandey A, Ayers C, et al. An Analysis of Individual Body Fat Depots and Risk of Developing Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):536–543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.023>
56. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Миклишанская Софья Владимировна, к.м.н. [Sofia V. Miklishanskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а [3rd Cherepkovskaya 15A, 121552 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-099X>; Researcher ID: AAJ-6522-2020; Scopus Author ID: 55672897400; eLibrary SPIN: 2843-1855; e-mail: kvant83@list.ru

Мазур Николай Алексеевич, д.м.н., профессор [Nikolay A. Mazur, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0984-1562>; Scopus Author ID: 56383512500; eLibrary SPIN: 2391-0976; e-mail: nikolay.a.mazur@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Миклишанская С.В., Мазур Н.А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 125–131. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12367>

TO CITE THIS ARTICLE:

Miklishanskaya SV, Mazur NA. Types of obesity and their impact on long-term outcomes in patients with cardiovascular disease. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):125–131. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12367>

ОЖИРЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ?



© А.В. Погодина*, А.И. Романица, Л.В. Рычкова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Ожирение и функциональные заболевания кишечника (ФЗК) широко распространены в человеческой популяции и сопряжены с психосоциальными проблемами и увеличением нагрузки на здравоохранение. Целью настоящего обзора было всестороннее изучение взаимосвязей ожирения и ФЗК, а также механизмов, объясняющих эту связь. Анализ литературы предоставляет весомые доказательства связи ожирения с диареей, но к настоящему моменту недостаточно данных для того, чтобы уверенно говорить о связи ожирения с синдромом раздраженного кишечника. Большинство исследований свидетельствует о том, что ожирение во взрослой популяции не связано или отрицательно связано с запорами.

Ассоциация ожирения с диареей наиболее убедительно объясняется через особенности диеты, пищевого поведения, изменения в метаболизме желчных кислот, ускоренный транзит по толстой кишке, измененную кишечную микробиоту и связанные с этим воспаление и повышенную проницаемость кишечника. Собственную роль могут играть принимаемые больными лекарственные препараты, а также коморбидная неалкогольная жировая болезнь печени. Планирование и проведение исследований, в том числе продольных, основанных на валидных диагностических критериях и учитывающих максимально широкий спектр вмешивающихся факторов, позволит глубже исследовать проблему коморбидности ожирения и ФЗК, что будет способствовать оптимизации подходов к лечению этих широко распространенных и социально значимых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; функциональные заболевания кишечника; синдром раздраженного кишечника; функциональная диарея; функциональный запор; желчные кислоты; микробиота кишечника.

OBESITY AND FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS: ARE THEY LINKED?

© Anna V. Pogodina*, Anastasya I. Romanitsa, Lyubov V. Rychkova

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Obesity and functional bowel disease (FBD) are affecting a large number of people worldwide. They have psychosocial consequences and associated with considerable healthcare resource use. The purpose of this review was a comprehensive study of the relationship between obesity and FBD, as well as mechanisms to explain this relationship. An analysis of the literature provides strong evidence of a link between obesity and diarrhea, but there is currently insufficient data to speak confidently about the link between obesity and irritable bowel syndrome. Most studies suggest that adult obesity is not associated or negatively associated with constipation. The association of obesity with diarrhea is most convincingly explained through diet, eating behavior, changes in the metabolism of bile acids, accelerated colonic transit, altered intestinal microbiota and associated inflammation and increased intestinal permeability. Medicines taken by patients, as well as non-alcoholic fatty liver disease, can play their own role.

Planning and conducting studies, including longitudinal ones, based on valid diagnostic criteria and taking into account the widest possible range of confounders, will allow a deeper study of the problem of comorbidity of obesity and FBD. This will help optimize the treatment of these diseases.

KEYWORDS: obesity; functional bowel disease; irritable bowel syndrome; functional diarrhea; functional constipation; bile acids; gut microbiota.

Ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированную с ним сопутствующую патологию [1]. По данным ВОЗ, в настоящее время более 1,9 млрд людей старше 18 лет имеют избыточную массу тела, свыше 650 млн из них — ожирение. Исследование ЭССЕ-РФ свидетельствует о том, что ожирением страдают 33,4% взрослого населения России [2]. В период

с 1980 по 2013 гг. общая распространенность ожирения увеличилась на 27,5% у взрослых и на 47,1% у детей, несмотря на попытки борьбы с этим заболеванием во многих странах мира.

Ожирение нарушает деятельность практически всех органов и систем человеческого организма, становясь по мере прогрессирования источником дополнительных материальных затрат не только для индивидуума, но и для общества в целом. В силу того, что ожирение является алиментарно-зависимым заболеванием, его связь с гастроинтестинальными нарушениями представляется

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



очевидной, и к настоящему времени хорошо известно о коморбидности ожирения с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), эзофагит, болезни желчного пузыря, неалкогольная жировая болезнь печени [1]. Вместе с тем ассоциации ожирения с функциональными желудочно-кишечными расстройствами привлекли внимание исследователей лишь в последние десятилетия и в настоящее время активно изучаются.

Функциональные заболевания ЖКТ (ФЗ ЖКТ) представляют собой гетерогенную группу рецидивирующих абдоминальных симптомов, происхождение которых не имеет структурных или биохимических объяснений [3]. По литературным данным, в западных странах такими расстройствами страдают до четверти населения [4]. В России синдром раздраженного кишечника (СРК) имеют 19% взрослых горожан [5].

ФЗ ЖКТ взрослых включают шесть основных категорий: пищеводные, гастродуоденальные, кишечные расстройства, функциональный абдоминальный болевой синдром, расстройства желчевыводящих путей и аноректальные нарушения. Из них функциональные заболевания кишечника (ФЗК), включающие широкий спектр нарушений, охватывающих СРК, функциональные запоры, диарею, абдоминальное вздутие и неспецифические кишечные расстройства, представляют собой одну из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью и характеризуются низким качеством жизни, связанным со здоровьем [6, 7].

Исследования, посвященные изучению связи ожирения и ФЗК, предоставляют неоднозначные и зачастую конфликтующие результаты. В одних работах связь между ожирением и различными хроническими симптомами со стороны кишечника выглядит прочной, тогда как в других она незначима [8]. Вместе с тем представляется, что ожирение и ФЗК имеют больше общего, чем просто высокая распространенность в популяции. Они имеют общие факторы риска и общие патогенетические механизмы, включающие психологические нарушения, хроническое низкоактивное воспаление, измененную кишечную микробиоту. Таким образом, прояснение истинных связей между ожирением и группой состояний, входящих в спектр ФЗК, представляется важным как дающее ключевую информацию для разработки патогенетически обоснованных стратегий лечения и профилактики.

В свете вышеизложенного целью настоящего обзора было всестороннее изучение взаимосвязей ожирения и ФЗК, а также механизмов, объясняющих эту связь.

Для поиска источников литературы использовали базу данных PubMed, глубина поиска 20 лет. Поиск проводили, используя следующие сочетания ключевых слов: obesity (OR overweight OR body mass index) AND: irritable bowel syndrome, functional gastrointestinal disorders, functional gastrointestinal symptoms, diarrhea, functional diarrhea, bile acid diarrhea, constipation, functional constipation, colonic transit, bile acid, non-alcoholic fatty liver disease, brain-gut pathway, gut microbiota. После первичного анализа абстрактов, удовлетворяющих запросу, для углубленного анализа полных текстов статей отбирали наиболее релевант-

ные тематике настоящего обзора, отдавая предпочтение работам последних 10 лет. Поиск русскоязычных источников проводили, используя ресурсы Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU с использованием поисковых запросов, включающих ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, индекс массы тела, функциональные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, диарея, хологенная диарея, диарея желчных кислот, запор, функциональный запор, транзит по толстому кишечнику, толстая кишка, неалкогольная жировая болезнь печени, ось мозг-кишечник, микробиота кишечника.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И ОЖИРЕНИЕ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Исследования, изучающие связь массы тела с ФЗК, условно можно разделить на две категории: исследования, проведенные среди пациентов (с ожирением или ФЗК), и исследования, выполненные в репрезентативных выборках из общей популяции. Преимуществом последних является большая мощность, а недостатком — то, что учет патологических симптомов и определение категории массы тела, как правило, основываются на самоотчетах участников, что может влиять на достоверность получаемых результатов. Следует заметить также, что большинство популяционных исследований в качестве переменных интереса учитывает отдельные симптомы, и только немногие рассматривают конкретные нозологические формы. С другой стороны, исследования, проводимые в условиях клиник, может характеризовать некоторое смещение отбора, связанное с тем, что за медицинской помощью по поводу данных заболеваний обращаются преимущественно люди с более тяжелыми симптомами или наличием осложнений. Следовательно, получаемые результаты могут не в полной мере отражать реально существующие коморбидные ассоциации.

В большинстве исследований, выполненных в условиях клиник, изучалась частота ФЗК среди больных с ожирением. Исследований, проведенных среди гастроэнтерологических пациентов, немного, и представляемые ими результаты не вполне согласуются друг с другом. Так, Dong и соавт. было показано, что из 366 пациентов гастроэнтерологического центра с подтвержденным диагнозом СРК 30,3% имели избыточную массу тела или ожирение, что не превышало частоты в общей популяции взрослых людей в Германии. При этом самый высокий процент больных с ожирением (17,9%) был среди пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) [9]. Еще два исследования, проведенные на базе амбулаторных подразделений гастроэнтерологических клиник в Бразилии (n=113) [10] и Турции (n=452) [11], свидетельствуют о большей частоте избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с СРК. В первом из них избыточную массу тела имели 31%, ожирение — 29% больных, что было несколько выше, чем в общей популяции Бразилии. Во втором — избыточная масса тела была у 29,6% больных, еще у 46,9% — ожирение. При этом в обоих исследованиях индексы массы тела (ИМТ) пациентов с разными подтипами СРК существенно не различались.

Изучение частоты СРК среди больных ожирением показывает, что она также находится в довольно широком диапазоне (8–30%), не превышая распространенности в общей популяции в одних исследованиях [12–14] и будучи значительно больше таковой в других [15].

При этом есть свидетельства того, что частота СРК среди пациентов с ожирением может варьировать не только между отдельными исследованиями, но и между разными центрами в пределах одного исследования. Так, в исследовании Aasbrenn и соавт., в которое были включены 350 участников с морбидным ожирением из двух центров бариатрической хирургии, в одном центре частота СРК была сопоставима с популяционной (8%), а в другом — существенно выше таковой (26%). Авторы объясняют полученные различия тем, что в первый центр преимущественно направляли пациентов, проживающих в городе, а во второй — сельских жителей, которые чаще имели нездоровую диету, о чем свидетельствовали более выраженные сдвиги метаболических параметров [16]. Большая распространенность СРК среди жителей села была показана и в исследовании, проведенном в Китае [17].

Важность учета максимально более широкого спектра вмешивающихся факторов при выяснении истинной связи между ожирением и симптомами со стороны кишечника хорошо иллюстрируют результаты исследования Levy и соавт., в которое были включены 983 больных с избыточной массой тела и ожирением (диапазон ИМТ 25,1–60,8 кг/м²), участвующих в программе по снижению веса. Было показано, что, несмотря на значимую ассоциацию ИМТ с болью в животе и диареей, показанную в двухфакторных анализах, после учета переменных диеты (переедание, потребление клетчатки) и физической активности значимость этой связи утратилась [14].

Самым масштабным популяционным исследованием, в котором изучалась связь между категорией ИМТ и ФЗК у взрослых людей, было исследование, проведенное в 2013 г. во Франции, которое включало 35 447 человек. Распространенность СРК в этой когорте составила 5,3%, и после учета пола, возраста, статуса курения и уровня образования участников ассоциаций между категорией массы тела и наличием СРК обнаружено не было. Наоборот, мужчины с избыточной массой тела и ожирением страдали СРК реже, и, хотя протективный эффект ИМТ был небольшим, он все же был статистически значим. Что касается женщин, то у них была установлена прямая связь между ИМТ и функциональной диареей (ФД), но связи между массой тела и СРК не обнаружено [18]. Наличие значимой ассоциации ИМТ с диареей, но не с СРК было показано и в исследовании когорты по году рождения, включавшей 26-летних новозеландцев (n=980), в котором использовали сокращенный вариант опросника по кишечным симптомам [19].

Следует упомянуть отдельно исследование с интересным дизайном, выполненное в репрезентативной выборке взрослых людей (n=1001) в Швеции. Его отличительной чертой было то, что всем участникам, независимо от симптомов, была проведена ФЭГДС, и пациентов с диагностированными эзофагитом, язвенной болезнью и раком исключали из второго этапа анализа. На первом

этапе, когда в анализ входили все включенные участники, авторами была установлена значимая связь между ожирением и СРК, а также рядом гастроинтестинальных симптомов, в том числе диареей. Однако после второго этапа значимая связь с ожирением сохранилась только для диареи, чувства неполного опорожнения кишечника и рвоты, но не для СРК [20]. Данные результаты свидетельствуют о том, насколько важным для определения истинных ассоциаций между ожирением и ФЗК может быть учет перекреста последних с другими заболеваниями ЖКТ.

Два исследования в Австралии (n=2575 и n=777), использовавшие валидированные опросники для изучения связи между ИМТ и отдельными гастроинтестинальными симптомами, показали, что ИМТ имеет значимую положительную связь с диареей после учета пола, возраста, некоторых социально-демографических характеристик, а также курения и употребления алкоголя [21, 22]. В большом популяционном опросе 1963 субъектов, проживающих в одном из округов США, Delgado-Aros и соавт. обнаружили значимую ассоциацию между ожирением и такими симптомами, как боль в верхней части живота, вздутие живота и диарея после учета пола, возраста, психосоматического статуса, употребления алкоголя и курения [23].

Заслуживают особого внимания результаты анализа данных из Национального обследования здоровья и питания в США (NHANES), полученные от более чем 5000 респондентов старше 20 лет, представляющих репрезентативную выборку взрослых американцев [24, 25]. Было обнаружено, что более 80% людей с хронической диареей в общей популяции имели избыточную массу тела, ожирение или тяжелое ожирение. Распространенность диареи повышалась по мере увеличения ИМТ, и до 8,5% людей, страдающих ожирением, и 11,5% людей с тяжелым ожирением имели хроническую диарею по сравнению с 4,5% среди участников с нормальной массой тела. После поправки на широкий спектр конфаундеров, включающий демографические, психологические переменные, переменные образа жизни, использование слабительных, факторы диеты и наличие диабета, вероятность хронической диареи у лиц с ожирением любой степени оставалась на 60% выше, а у людей с тяжелым ожирением — в 2 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела. В целом результаты этого исследования свидетельствуют о том, что связь между ожирением и хронической диареей имеет самостоятельный характер и объясняется не только диетическими, психологическими факторами, факторами образа жизни и сопутствующими заболеваниями.

Проведенный Eslick в 2012 г. с целью выяснения связей между отдельными гастроинтестинальными симптомами и ожирением метаанализ 21 исследования, включающий данные 77 538 человек, подтвердил, что ожирение имеет значимую ассоциацию с диареей (отношение шансов (ОШ) 1,45; 95% доверительный ДИ 1,26–1,64), но не такими симптомами, как боли в нижней части живота, вздутие живота, запоры/твердый стул, недержание кала [26].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что, по-видимому, существует независимая связь между

ожирением и диареей, но недостаточно доказательств наличия ассоциации между ожирением и СРК. В этой связи интересны исследования, изучающие связь СРК с ожирением более детально. В настоящее время общепризнано, что ИМТ может не в полной мере отражать действительный объем жировой ткани в организме и, конечно, не дает информации о характере жировоголожения. Вместе с тем это может быть критически важным, поскольку именно висцеральная, а не подкожная жировая ткань является метаболически активным органом и может играть собственную роль в формировании коморбидных ассоциаций ожирения с другими заболеваниями.

Есть несколько статей, освещающих этот аспект проблемы. Исследование, выполненное в общей популяции в Иране, показало большую частоту СРК у людей с абдоминальным ожирением, но эта связь потеряла свою значимость после учета таких вмешивающихся факторов, как пол, возраст, статус курения, уровень физической активности и особенности питания участников, что свидетельствует о том, что она с большей степенью вероятности может объясняться другими причинами [27]. Этот результат коррелирует с результатами крупного исследования, проведенного в Южной Корее ($n=5605$) [28], а также исследования, проведенного в Японии ($n=1096$), в котором изучалась связь СРК с компонентами метаболического синдрома, в том числе с окружностью талии (ОТ) [29]. Во всех упомянутых исследованиях применялась коррективная для широкого диапазона потенциальных вмешивающихся факторов, однако абдоминальный характер жировоголожения в них был установлен на основе произвольных пороговых значений ОТ, которые к тому же, как известно, имеют довольно высокую межтестовую вариабельность. Кроме того, в одном из этих исследований значения ОТ были получены из самоотчетов участников [27].

Еще в двух исследованиях площадь жировой ткани определяли при помощи компьютерной томографии (КТ). Nagata и соавт., обследовав 958 взрослых японцев, продемонстрировали, что ИМТ участников, а также площадь их висцеральной и подкожной жировой ткани имели значимую обратную ассоциацию с наличием запора и твердого стула, но не имели связи с наличием диареи, чувством неполного опорожнения кишечника и императивными позывами на дефекацию [30]. В том же 2015 г. были опубликованы результаты другого исследования, проведенного в Южной Корее, в которое вошли 336 человек, проходивших профилактический осмотр. У 67 (19,9%) из них был диагностирован СРК, и в многомерном анализе было показано, что висцеральное ожирение, установленное по площади висцеральной жировой ткани, соотношению площадей висцеральной и подкожной жировой ткани и ОТ, связано с повышенным риском развития СРК, особенно СРК-Д. При этом ни площадь подкожной жировой ткани, ни ИМТ с повышенным риском развития СРК связаны не были [31]. Наличие значимой связи между СРК и висцеральным ожирением, диагностированным по соотношению ОТ/рост, также было показано в небольшом исследовании Nuaman [32].

Таким образом, исследования, направленные на выяснение связи висцерального ожирения и СРК,

демонстрируют противоречивые результаты, что можно объяснить значительной гетерогенностью инструментов оценки характера жировоголожения и перечня принимаемых во внимание конфаундеров. В двух исследованиях, подтвердивших наличие значимой связи между висцеральным ожирением и СРК, применяли наиболее надежные диагностические маркеры — площадь висцеральной жировой ткани, оцененную при КТ и ОТ, стандартизированную по росту. Но в первом исследовании в качестве возможных конфаундеров были учтены только пол и наличие эрозивного эзофагита, а во втором вообще не проводилось никакой корректировки на вмешивающиеся факторы. Исследование Nagata и соавт., хотя и использовало валидные оценки для определения висцерального характера жировоголожения, строго говоря, не было исследованием связи висцерального ожирения с СРК, поскольку в качестве переменных интереса выступали отдельные симптомы, и группы пациентов, имеющих эти симптомы, могли быть значительно более неоднородными, чем группы, включающие только больных с СРК.

Несмотря на то что доступные к настоящему моменту литературные данные не позволяют сформировать однозначное суждение о наличии или отсутствии связи между категорией массы тела и СРК, есть исследования, которые показали связь ожирения с тяжестью клинических проявлений этого заболевания. Так, в исследовании Sadik и соавт. у 96 больных с СРК более высокий ИМТ был связан не только с диареей, но и с большей тяжестью urgency при позывах на дефекацию [33]. В другом исследовании тяжесть симптомов раздраженного кишечника, оцениваемых как единый кластер, у 43 пациентов с морбидным ожирением — кандидатов на бариатрическую операцию была значительно более выраженной, чем в группе контроля [34]. Однако следует также заметить, что в исследовании Dong и соавт. связь между ИМТ и степенью выраженности симптомов СРК обнаружено не было [9].

Большинство работ, в которых изучалась связь с ожирением специфических субтипов СРК, не дало однозначных свидетельств преобладания какого-либо из них в этой когорте больных. В трех небольших исследованиях у пациентов с морбидным ожирением с одинаковой частотой диагностировали СРК с преобладанием диареи и запора и, реже, смешанный вариант СРК [12, 13, 15]. В более крупном исследовании Aasbern и соавт. наиболее часто встречаемым был смешанный вариант [16]. И только в исследовании Akhondi и соавт. было показано, что субъекты с избыточной массой тела чаще страдали СРК-Д, однако после учета конфаундеров связь между этими состояниями стала незначимой [27].

В свете убедительно доказанной в популяционных исследованиях ассоциации между ИМТ и диареей эти результаты выглядят противоречиво. В контексте этих противоречий представляют интерес результаты исследования, проведенного в Китае и включавшего 16 078 респондентов. У 1,54% участников этого исследования была диагностирована ФД и у 1,72% — СРК-Д, и было показано, что ФД, но не СРК-Д, была положительно связана с ИМТ участников. Кроме того, ИМТ у респондентов с ФД был в среднем выше, чем у пациентов с СРК-Д [35].

Что касается функциональных запоров, то мы не обнаружили исследований, подтверждающих их независимую связь с ИМТ у взрослых. Хотя в некоторых из них сообщалось о большей частоте запоров у людей с избыточной массой тела и ожирением [13, 23, 36] и, наоборот, большей частоте избыточной массы тела среди людей с функциональными запорами [37], связи между этими заболеваниями были статистически незначимыми. Более того, в когорте молодых взрослых в Австралии избыточная масса тела была отрицательно связана с болью в животе и запорами [19]. Отрицательная связь между массой тела и запорами у женщин была показана и в хорошо скорректированных моделях, разработанных по данным Национального обследования здоровья и питания в США (NHANES) из циклов 2005–2008 гг. ($n=10\,914$) [38].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЫЯВЛЕННЫХ АССОЦИАЦИЙ

В качестве возможных звеньев, опосредующих ассоциации ФЗК и ожирения, можно рассматривать целый ряд факторов, многие из которых взаимосвязаны и взаимобусловлены.

Так, некоторые особенности диеты, свойственные людям с ожирением, также могут быть значимыми для развития симптомов ФЗК. Было показано, что в патофизиологию СРК вовлечены ферментируемые углеводы, такие как фруктоза, лактоза, фруктаны, галактаны и др., которые встречаются в широком спектре пищевых продуктов. Эти углеводы с короткой цепью плохо абсорбируются в кишечнике, и их ферментация кишечной микробиотой приводит к образованию углекислого газа, водорода и/или метана [39]. Небольшие осмотически активные молекулы, образующиеся в результате ферментации, притягивая жидкость в тонкую кишку, могут способствовать развитию осмотической диареи, а также симптомов вздутия, боли и дискомфорта. С другой стороны, было показано, что диеты с низким содержанием ферментируемых углеводов улучшают симптомы, связанные с СРК, включая диарею [40].

Таким образом, избыточное потребление людьми с ожирением плохо абсорбируемых сахаров, в частности, кукурузного сиропа с фруктозой, который широко распространен в западных диетах, может частично объяснить взаимосвязи между ожирением и диареей, показанные в эпидемиологических исследованиях. К сожалению, мы не встретили работ, изучающих селективный вклад ферментируемых углеводов диеты в формирование связи между диареей и симптомами ФЗК у больных ожирением. Но в исследовании Singh и соавт. было показано, что люди с самым высоким квартилем потребления любых углеводов имели более высокую распространенность хронической диареи, чем люди с самым низким квартилем, что косвенно подтверждает это предположение [25].

Избыток в рационе жиров также может быть связан с симптомами ФЗК у людей с ожирением. Из всех пищевых ингредиентов липиды являются наиболее сильными модуляторами гастрокишечного рефлекса [41], и было показано, что продукты с высоким содержанием жира могут вызывать симптомы функциональных расстройств

ЖКТ [42]. Известно, что липиды пищи, с одной стороны, ослабляют моторику тонкой кишки, замедляя транзит газа через кишечник и приводя к вздутию живота, с другой — усиливают моторику толстой кишки, способствуя развитию диареи [42]. В исследовании Levy и соавт. содержание жиров в рационе больных с избыточной массой тела и ожирением имело независимую положительную связь с увеличением частоты стула и диареей в многомерных моделях [14].

Одним из возможных объяснений связи между ФЗК и ожирением могут быть нарушенные паттерны питания. Во-первых, пациенты с ожирением зачастую тратят на еду значительно больше времени в течение суток, чем люди с нормальным весом. Короткие периоды моторного голодания между приемами пищи приводят к формированию паттерна повышенной моторики и усиленной пропульсивной активности, ускоряющих наполнение кишечника, что, в свою очередь, стимулирует эвакуацию [43]. Во-вторых, ожирение часто сопряжено с расстройствами пищевого поведения, чаще всего с компульсивным перееданием. Согласно Moayyedi и соавт., повышенный риск ФД у людей, страдающих ожирением, может быть прямым результатом объема принимаемой пищи, что приводит к быстрому растяжению желудка и последующему осмотическому болюсу, передаваемому в тонкую кишку, с которым невозможно физиологически справиться [44]. В вышеупомянутом исследовании Levy и соавт. компульсивное переедание было значимо связано с болью в животе и вздутием в многофакторных моделях [14]. Предполагается также, что переедание и ассоциированные с ним симптомы ФЗК у людей с ожирением могут быть связаны с ослабленными сигналами насыщения [45].

Ожирение часто связано не только с расстройствами пищевого поведения, но и с такими нарушениями в психоэмоциональной сфере, как тревога и депрессия. Сходный спектр психоэмоциональных нарушений, описываемый у людей с функциональными расстройствами пищеварительной системы [46], может свидетельствовать о том, что ожирение и ФЗК имеют общие психофизиологические механизмы. В продольном исследовании Koloski и соавт. было продемонстрировано, что взаимодействие мозг–кишечник имеет двунаправленный характер. Среди субъектов, не имевших ФЗ ЖКТ в начале исследования, исходно повышенный уровень тревожности, но не депрессии, был значимым предиктором развития любого ФЗ ЖКТ через 12 лет наблюдения. Предикторами развития СРК были исходно повышенные уровни как тревоги, так и депрессии. С другой стороны, исходное наличие ФЗ ЖКТ было связано с более высоким уровнем тревоги и депрессии через 12 лет у пациентов, у которых не было повышенного уровня психологического дистресса в начале исследования [47].

Предположительно в формировании связи мозг–кишечник задействована гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, также являющаяся одним из ключевых звеньев в патогенезе ожирения. Показано, что среди больных с морбидным ожирением пациенты, страдающие СРК, имеют значительно более высокие уровни усталости, тревоги и депрессии, а также более низкое качество жизни [15, 16]. Исследования, показывающие, в какой степени ожирение модулирует связь между эмоциональными

нарушениями и разными подтипами СРК или отдельными клиническими проявлениями ФЗК, практически отсутствуют. Kibune-Nagasaki и соавт. показано, что пациенты со смешанным СРК, у которых в этом исследовании был более высокий ИМТ, чем у больных с СРК с запорами или диареей, также имели большую частоту тревожно-депрессивных расстройств [10].

Связь в направлении кишечник–мозг менее изучена. Возможным объяснением может быть показанная в ряде исследований высокая плотность/количество тучных клеток в нисходящей ободочной кишке и ректосигмоидном отделе кишечника у пациентов с СРК, особенно с СРК-Д [48]. Ассоциированный с этим повышенный выброс в системный кровоток цитокинов и хемокинов может изменять функционирование центральной нервной системы и влиять на уровень тревожности [49]. Кроме того высвобождение медиаторов тучных клеток, гистамина, триптазы и серотонина запускает сенсбилизацию афферентных ноцицептивных нейронов, тем самым приводя к аберрантному восприятию висцеральной боли. Состояние хронического низкоактивного воспаления, ассоциированное с висцеральным ожирением и характеризующееся повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, может усиливать данные нарушения и объяснять большую выраженность кишечных симптомов у этих пациентов, показанную в некоторых исследованиях.

Аппетит регулируется большим количеством гормонов, в том числе секретируемых эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта. Было показано, что пациенты с СРК имеют изменение плотности эндокринных клеток ЖКТ, которые секретируют гормоны, регулирующие аппетит: грелин, холецистокинин, пептид YY, энтероглюкагон (оксинтомодулин) и серотонин. Плотность эндокринных клеток, секретирующих грелин, который стимулирует аппетит и набор массы тела, повышена у пациентов с СРК-Д. Плотность эндокринных клеток, которые секретируют другие четыре гормона, которые имеют анорексигенное действие, у пациентов с СРК снижена. Это может быть предиктором повышенного аппетита и потребления пищи у пациентов с СРК. Также высказывается предположение, что измененное количество эндокринных клеток ответственно за описываемую у пациентов с СРК висцеральную гиперчувствительность, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и патологическую секрецию кишечника [50].

Одним из звеньев, связывающих ожирение и ФЗК, могут быть особенности транзита содержимого по толстой кишке. Действительно, рядом исследований была подтверждена ассоциация ожирения с более быстрым толстокишечным транзитом [10, 51, 52]. Более того, Bouchoucha и соавт. продемонстрировали, что обратная связь между ИМТ и временем общего и ректосигмоидного транзита сохранялась даже в когорте пациентов с запорами [53].

К настоящему времени нет единого мнения относительно причин ускоренного толстокишечного транзита у больных с ожирением. В качестве возможных объяснений рассматриваются высокая жировая и углеводная нагрузка (по механизмам, показанным выше), а также нарушения абсорбции желчных кислот.

Показано, что нарушения синтеза, трансформации и транспорта желчных кислот могут быть одной из причин ФЗК [54]. Проведенный Slattery и соавт. метаанализ шести релевантных исследований, в совокупности включающих 908 человек, показал, что мальабсорбцией желчных кислот страдают более четверти (28,1%) пациентов, удовлетворяющих критериям СРК-Д [55]. С другой стороны, есть исследования, демонстрирующие ее связь с ожирением. Так, Sadik и соавт. показали, что ИМТ пациентов с идиопатической мальабсорбцией желчных кислот значительно выше, чем у здоровых субъектов [33]. В исследовании Pattni и соавт. было обнаружено, что ИМТ коррелирует с концентрацией 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (маркер усиленного синтеза желчной кислоты в печени) в сыворотке и увеличенной экскрецией желчных кислот с калом [56].

Также при объяснении связи между диареей и ожирением важно иметь в виду такое часто ассоциированное с ожирением заболевание, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В исследовании Shin и соавт. связь между НАЖБП и диареей в большой общенациональной репрезентативной выборке из общей популяции США оставалась значимой даже после поправки на ИМТ и другие ассоциированные с ожирением заболевания [57]. Это свидетельствует о том, что ее нельзя объяснить исключительно ожирением. Здесь следует заметить, что механизмы, опосредованные желчными кислотами, могут быть одним из ключевых звеньев этой связи, поскольку желчные кислоты вовлечены в патофизиологию как хронической диареи, так и НАЖБП. Клинические исследования выявили генетические вариации рецептора желчной кислоты, связанного с G-белком рецептора-5 Takeda (TGR5 или GPCR1), которые могут способствовать измененному транзиту при функциональных нарушениях нижних отделов кишечника [58]. Активация TGR5 может также оказывать важное влияние на метаболическую регуляцию, связанную с глюкагоноподобным пептидом-1, имеющую отношение к НАЖБП [59]. В качестве возможного механизма хологенной диареи рассматривается и нарушенная продукция фактора роста фибробластов 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19), который регулирует синтез желчных кислот в печени и также вовлечен в патогенез НАЖБП [60]. Показано, что пациенты с первичной мальабсорбцией желчных кислот и ожирением имеют низкий уровень FGF19 в плазме. Недостаток этого гормона по механизму обратной связи приводит к активации синтеза новых ЖК в печени, увеличению их количества в тонкой кишке и возникновению хологенной диареи [56].

Кроме того, связь между диареей желчных кислот и ожирением может быть опосредована приемом лекарств, таких как ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые часто назначают больным с ожирением по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и метформин, назначаемый этим пациентам по поводу СД 2 типа.

Было показано, что терапия ИПП, влияя на pH желудочного содержимого, может способствовать разным формам избыточного бактериального роста, что, в свою очередь, может вызывать боль и вздутие живота, диарею и другие симптомы спектра ФЗК. Кроме того, продукция повышенного количества короткоцепочечных жирных кислот бактериями в тонком кишечнике приводит

к подкислению его содержимого и деконъюгации желчных кислот, что, в свою очередь, может вызывать значительные изменения в транспорте воды и электролитов в толстой кишке и приводить к диарее [61, 62]. Кроме того, Lewis и соавт. документально подтвердили, что связанный с ИПП избыточный бактериальный рост был связан с более коротким временем транзита через кишечник [63].

Также изучалось влияние на обмен желчных кислот гипогликемического препарата метформина, который может вызывать нарушение реабсорбции желчных кислот вследствие повышения секреции глюкагоноподобного пептида 1. Однако результаты проведенных исследований неоднозначны, и механизмы такого влияния ясны не до конца [64, 65].

Кроме вышеупомянутых, ожирение и ФЗК имеют еще один потенциальный общий патофизиологический фактор, который в последние годы находится под пристальным вниманием ученых: кишечная микробиота. Это представляется оправданным, поскольку, с одной стороны, изменения в составе кишечной микробиоты связаны с началом и поддержанием ФЗК, но, с другой стороны, они также были описаны как важный фактор, влияющий на энергетический обмен и развитие ожирения [66].

В ряде исследований было показано, что при ожирении наблюдается увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, что связано с повышенной способностью извлекать энергию из пищи вследствие более активного расщепления углеводных комплексов [67, 68]. Хотя данные о составе микробиоты при СРК противоречивы, у этих пациентов описан похожий тип дисбиоза, характеризующийся снижением числа бактероидов и повышением уровня *Firmicutes* [69]. Такой дисбиоз изменяет состав желчных кислот, нарушает эпителиальный барьер («протекающая кишка») и активирует воспаление слизистой оболочки и секретомоторные рефлексы [70].

Показано, что взаимодействие между желчными кислотами и микробиотой носит двунаправленный характер [71]. Кишечные бактерии ответственны за несколько фаз метаболизма желчных кислот, а просветные желчные кислоты, в свою очередь, влияют на микробную экологию кишечника. В исследовании Jeffery и соавт. было показано, что фекальные метаболиты пациентов с СРК, имеющих и не имеющих мальабсорбцию желчных кислот, существенно отличаются [72]. Воспаление, опосредованное кишечными микробами, за счет повышения проницаемости кишечника и увеличения уровня циркулирующих липополисахаридов может усугублять воспаление жировой ткани [73]. Бактерии также могут быть вовлечены в патогенез и патофизиологию ФЗК через метаболическую способность просветной микробиоты к синтезу короткоцепочечных жирных кислот, играющих важную функциональную роль как на локальном, так и на системном уровне [74].

Кишечная микробиота может быть связующим звеном между СРК-Д и нарушениями в эмоциональной сфере. Liu и соавт. был проведен глубокий анализ микробных ассоциаций между СРК-Д и депрессией, который показал, что оба расстройства характеризуют похожие изменения микробиоты, возможно, свидетельствующие о том, что они могут быть следствием нарушенного функционирования оси микробиота–мозг–кишечник [74]. Однако

пока нет исследований, показывающих влияние ожирения на формирование этих нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной литературы предоставляет весомые доказательства связи ожирения с диареей, но к настоящему моменту недостаточно данных для того, чтобы уверенно говорить о связи ожирения с СРК. Большинство исследований свидетельствует о том, что ожирение во взрослой популяции не связано или отрицательно связано с запорами.

Связь ожирения с диареей наиболее убедительно объясняется через особенности диеты, пищевого поведения, изменения в метаболизме желчных кислот, ускоренный транзит по толстой кишке, измененную кишечную микробиоту и связанные с этим воспаление и повышенную проницаемость кишечника. Собственную роль могут играть принимаемые больными лекарственные препараты, а также коморбидная НАЖБП. Подчеркивая сложность патофизиологии хронической диареи, связанной с ожирением, Cissociporro и De Giorgio предложили рассматривать ее как новую нозологию, обозначаемую как «метаболическая диарея» и требующую мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению больных [43].

Несмотря на то что СРК и ожирение имеют много общих патогенетических звеньев, проведенные исследования не представляют согласованных данных о наличии связи между этими заболеваниями. Вероятно, эти различия являются следствием значительной гетерогенности дизайнов, вовлекаемых популяций, критериев для постановки диагнозов, перечня принимаемых во внимание конфаундеров.

Планирование и проведение исследований, в том числе продольных, основанных на валидных диагностических критериях и учитывающих максимально широкий спектр вмешивающихся факторов, позволят глубже исследовать проблему коморбидности ожирения и ФЗК, что будет способствовать оптимизации подходов к лечению этих широко распространенных и социально значимых заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственной бюджетной темы НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии».

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

Участие авторов. Погодина А.В. — разработка концепции и составление плана рукописи, сбор, систематизация и анализ данных, участие в написании основного текста статьи, формулировка заключения; Романица А.И. — сбор и систематизация данных, участие в написании основного текста статьи; Рычкова Л.В. — внесение важных правок, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. *Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний»*. — СПб.; 2017. — С. 1-164 [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. *National clinical recommendations «Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases»*. St. Petersburg; 2017:1-164 (In Russ.)].
2. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 14-22. [Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. Prevalence of abdominal obesity in the subjects of the Russian Federation and its relation to socio-economic status, results of epidemiological research ESSAY-RF. *Therapeutic archive*. 2018;90(10):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>
3. Corazzini E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:613-631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.04.012>
4. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20 (1):121-129. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01097.x>
5. Решетников О.В., Курилович С.А., Малутина С.К., Пыленкова Е.Д. Желудочно-кишечные симптомы у взрослого населения Новосибирска: распространенность и факторы риска // *Терапевтический архив*. — 2009. — Т. 81. — №2. — С. 11-16. [Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Malyutina SK, Pylenkova ED. Gastrointestinal symptoms in the adult population of Novosibirsk: prevalence and risk factors. *Therapeutic archive*. 2009;81(2):11-16 (In Russ.)].
6. Hillila MT, Farkkila NJ, Farkkila MA. Societal costs for irritable bowel syndrome — population based study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:582-591. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521003637211>
7. Simren M, Svedlund J, Posserud I, et al. Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:187-195. doi: [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00981-x](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00981-x)
8. Новикова В.П., Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю. Состояние толстой кишки при ожирении // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2015. — Т. 4. — №57. — С. 42-49. [Novikova VP, Aleshina EI, Komissarova MYu. The state of the colon in obesity. *Preventive and clinical medicine*. 2015;4(57):42-49 (In Russ.)].
9. Dong Y, Berens S, Eich W, et al. Is body mass index associated with symptom severity and health-related quality of life in irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(10):e019453. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019453>
10. Kibune-Nagasako C, Garcia-Montes C, Silva-Lorena SL, Aparecida-Mesquita M. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:59-64. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3979/2015>
11. Akalin Ç. Correlation of irritable bowel syndrome subtype based on the Rome IV Criteria with body mass index. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2019;52(2):149-152.
12. Santonicola A, Angrisani L, Ciacchi C, Iovino P. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders according to Rome III Criteria in Italian Morbidly Obese Patients. *Sci World J*. 2013;2013:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/532503>
13. Fysekidis M, Bouchoucha M, Bihan H, et al. Prevalence and co-occurrence of upper and lower functional gastrointestinal symptoms in patients eligible for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22:403-410. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0396-z>
14. Levy RL, Linde JA, Feld KA, et al. The association of gastrointestinal symptoms with weight, diet, and exercise in weight-loss program participants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(10):992-996. doi: [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00696-8](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00696-8)
15. Schneck AS, Anty R, Tran A et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in a cohort of French morbidly obese patients candidate for bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2016;26(7):1525-1530. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1907-0>
16. Aasbrenn M, Høgestøl I, Eribe I, et al. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study. *BMC obesity*. 2017;4(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/s40608-017-0159-z>
17. Zhao Y, Zou D, Wang R, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome in China: a population-based endoscopy study of prevalence and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:562-572. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04376.x>
18. Le Pluart D, Sabaté JM, Bouchoucha M, et al. Functional gastrointestinal disorders in 35 447 adults and their association with body mass index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):758-767. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13143>
19. Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1807-1814. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30388.x>
20. Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, et al. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut*. 2005;54:1377-1383. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2004.057497>
21. Eslick GD, Talley NJ. Prevalence and relationship between gastrointestinal symptoms among individuals of different body mass index: A population-based study. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(2):143-150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.05.018>
22. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;4:413-419. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x>
23. Delgado-Aros S, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1801-1806. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30887.x>
24. Ballou S, Singh P, Rangan V, et al. Obesity is associated with significantly increased risk for diarrhoea after controlling for demographic, dietary and medical factors: a cross-sectional analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(9):1019-1024. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15500>
25. Singh P, Mitsuhashi S, Ballou S, et al. Demographic and Dietary Associations of Chronic Diarrhea in a Representative Sample of Adults in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):593-600. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.24>
26. Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obesity reviews*. 2012;13(5):469-479. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2011.00969.x>
27. Akhondi N, Memar Montazerin S, Soltani S, et al. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(4):e13549. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13549>
28. Nam SY, Kim BC, Ryu KH, Park BJ. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in healthy screened undergoing colonoscopy and laboratory tests. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16:47-51. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.1.47>
29. Guo Y, Niu K, Momma H, et al. Irritable bowel syndrome is positively related to metabolic syndrome: a population-based cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2014;9:e112289. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112289>
30. Nagata N, Sakamoto K, Arai T, et al. Effect of body mass index and intra-abdominal fat measured by computed tomography on the risk of bowel symptoms. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123993. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123993>
31. Lee CG, Lee JK, Kang YS, et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):310-319. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.422>
32. Nuaman BN. The association between central obesity and the risk of irritable bowel syndrome: a case-control study. *American Journal of Medical Sciences and Medicine*. 2017;5:23-26. doi: <https://doi.org/10.12691/ajmsm-5-2-1>
33. Sadik R, Björnsson E, Simrén M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(1):102-108. doi: <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e3283232ffd9b>

34. Foster A, Richards W, McDowell J, et al. Gastrointestinal symptoms are more intense in morbidly obese patients. *Surg Endosc*. 2003;17:1766–1768. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8701-5>
35. Zhao YF, Guo XJ, Zhang ZS, et al. Epidemiology of functional diarrhea and comparison with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A population-based survey in China. *PLoS One*. 2012;7:e43749. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043749>
36. Chirila I, Drug VL, Petrariu FD, Gavut V. Overweight and gastrointestinal symptoms among adults of working age in Iași City, Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012;116(1):268–273.
37. Pourhoseingholi MA, Kaboli SA, Pourhoseingholi A, et al. Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(2):151–155.
38. Markland AD, Palsson O, Goode PS, et al. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):796–803. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.73>
39. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5:261–268. doi: <https://doi.org/10.1177/1756283x11436241>
40. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67–75.e5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.046>
41. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Modification of small bowel mechanosensitivity by intestinal fat. *Gut*. 2001;48:690–695. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.48.5.690>
42. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:737–747. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.76>
43. Ciccocioppo R, De Giorgio R. Letter: diarrhoea in obese patients—a new nosographic entity? *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(3):405–405. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15613>
44. Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2014;10(7):411–416.
45. Lee C, Doo E, Choi JM, et al. Brain-Gut Axis Research Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. The increased level of depression and anxiety in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):349–362. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm.16220>
46. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(9):1284–1290. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300474>
47. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1):e13192. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13192>
48. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(3):913–920. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.046>
49. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7621. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7621>
50. Delgado-Aros S, Camilleri M, Garcia MA, et al. High body mass alters colonic sensory-motor function and transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295:G382–388. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90286.2008>
51. Manabe N, Wong BS, Camilleri M, et al. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(3):293–e82. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01442.x>
52. Bouchoucha M, Fysekidis M, Romptaux P, et al. Influence of age and body mass index on total and segmental colonic transit times in constipated subjects. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(2):258. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm.18167>
53. Konieczny RA, Różański W, Poniewierka E, et al. Bile acids and their role in functional gastrointestinal disorders. *Piel Zdr Publ*. 2019;9(2):107–112. doi: <https://doi.org/10.17219/pzp/102439>
54. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3–11. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13227>
55. Pattini SS, Brydon WG, Dew T, et al. Fibroblast growth factor 19 in patients with bile acid diarrhoea: a prospective comparison of FGF19 serum assay and SeHCAT retention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:967–976. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12466>
56. Shin A, Xu H, Imperiale TF. Associations of chronic diarrhoea with non-alcoholic fatty liver disease and obesity-related disorders among US adults. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000322. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000322>
57. Camilleri M, Shin A, Busciglio I, et al. Genetic variation in GPBAR1 predisposes to quantitative changes in colonic transit and bile acid excretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307:G508–G516. doi: <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00178.2014>
58. Camilleri M, Gores GJ. Therapeutic targeting of bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309:G209–G215. doi: <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00121.2015>
59. Friedrich D, Marschall H-U, Lammert F. Response of fibroblast growth factor 19 and bile acid synthesis after a body weight-adjusted oral fat tolerance test in overweight and obese NAFLD patients: a non-randomized controlled pilot trial. *BMC Gastroenterol*. 2018;18:76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0805-Z>
60. Theisen J, Nehra D, Citron D, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with GERD results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:50–54. doi: [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(00\)80032-3](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(00)80032-3)
61. Jung SE, Joo NS, Han KS, Kim KN. Obesity is inversely related to hydrogen-producing small intestinal bacterial overgrowth in non-constipation irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci*. 2017;32(6):948–953. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.6.948>
62. Lewis SJ, Franco S, Young G, O'Keefe SJ. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:557–561. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1996.d01-506.x>
63. Bronden A, Albér A, Rohde U, et al. Single-dose metformin enhances bile acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2017;102(11):4153–4162. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01091>
64. Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., и др. Хологенная диарея: некоторые аспекты патогенеза и лечения // *Доктор.Ру*. — 2018. — Т. 3. — №147. — С. 12–15. [Indeykina LKh, Sabelnikova EA, Krums LM, et al. Hohennaya diarrhea: some aspects of pathogenesis and treatment. *Doctor.Ru*. 2018;3(147):12–15. (In Russ.)].
65. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, et al. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(4):517–520. doi: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002208>
66. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры // *Терапевтический архив*. 2016;88(9):135–142. [Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Ter Arkh*. 2016;88(9):135–142. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889135-142>
67. Belkova NL, Nemchenko UM, Pogodina AV, et al. Composition and structure of gut microbiome in adolescents with obesity and different breastfeeding duration. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(6):759–762. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04617-7>
68. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1792–1801. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043>
69. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The human microbiome and obesity: moving beyond associations. *Cell Host Microbe*. 2017;22:589–599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005>
70. Joyce SA, Gahan CGM. Bile Acid Modifications at the Microbe-Host Interface: Potential for Nutritional and Pharmaceutical Interventions in Host Health. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7(1):313–333. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033159>
71. Jeffery IB, Das A, O'Herlihy E, et al. Differences in fecal Microbiomes and metabolomes of people with vs without irritable bowel syndrome and bile acid malabsorption. *Gastroenterology*. 2020;158(4):1016–1028. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.301>

72. Chassaing B, Ley RE, Gewirtz AT. Intestinal epithelial cell toll-like receptor 5 regulates the intestinal microbiota to prevent low-grade inflammation and metabolic syndrome in mice. *Gastroenterology*. 2014;147:1363-1377.e17. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.033>
73. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159-176. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>
74. Liu Y, Zhang L, Wang X, et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1602-1611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jeca.2010.10.025>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Погодина Анна Валерьевна**, д.м.н. [**Anna V. Pogodina**, MD, PhD]; адрес: Россия 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva Street, 664003 Irkutsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>; Researcher ID: O-6248-2015; Scopus Author ID: 56347569400; eLibrary SPIN: 6059-0340; e-mail: pogodina_av@inbox.ru

Романица Анастасия Игоревна [Anastasya I. Romanitsa, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5294-6808>; eLibrary SPIN: 7676-0301; e-mail: ranzypel93@gmail.com

Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., профессор [Lyubov V. Rychkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>; Researcher ID: AAH-9714-2020; Scopus Author ID: 57208523079; eLibrary SPIN: 6059-03401369-6575; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 132-141. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12706>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pogodina AV, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders: are they linked? *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):132-141. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12706>

ОЖИРЕНИЕ — ОСНОВА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



© А.Ф. Вербовой*, Н.И. Вербовая, Ю.А. Долгих

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Метаболический синдром является симптомокомплексом, который имеет в своей основе висцеральное ожирение и инсулинорезистентность. Его распространенность достаточно высока, что представляет большую проблему, так как данное состояние повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Метаболический синдром включает в себя, помимо абдоминального ожирения, артериальную гипертензию, нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов. Висцеральная жировая ткань играет ключевую роль в формировании инсулинорезистентности и остальных компонентов метаболического синдрома. Это обусловлено тем, что абдоминальный жир, в отличие от подкожного, синтезирует провоспалительные цитокины, а также адипокины — гормоны жировой ткани, которые участвуют в формировании резистентности к инсулину, влияют на углеводный, жировой обмен и сердечно-сосудистую систему. К ним относятся лептин, адипонектин, резистин, апелин и другие. Одни адипокины оказывают неблагоприятное воздействие на метаболизм и повышают кардиоваскулярные риски, в то время как другие, напротив, действуют положительно. Учитывая их роль в развитии компонентов метаболического синдрома, обсуждаются возможности терапевтического влияния на гормоны жировой ткани для улучшения метаболических процессов и профилактики связанных с ним осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; ожирение; лептин; адипонектин; резистин; апелин.

OBESITY IS THE BASIS OF METABOLIC SYNDROME

© Andrey F. Verbovoy*, Nelly I. Verbovaya, Yuliya A. Dolgikh

Samara State Medical University, Samara, Russia

Metabolic syndrome is a symptom complex that is based on visceral obesity and insulin resistance. Its prevalence is quite high, which is a big problem, since this condition increases the risk of developing cardiovascular diseases and mortality from them. Metabolic syndrome includes, in addition to abdominal obesity, arterial hypertension, disorders of carbohydrate, lipid and purine metabolism. Visceral adipose tissue plays a key role in the formation of insulin resistance and other components of the metabolic syndrome. This is due to the fact that abdominal fat, in contrast to subcutaneous fat, synthesizes pro-inflammatory cytokines, as well as adipokines — adipose tissue hormones that are involved in the formation of insulin resistance, affect carbohydrate and fat metabolism and the cardiovascular system. These include leptin, adiponectin, resistin, apelin and others. Some adipokines have an adverse effect on metabolism and increase cardiovascular risks, while others, on the contrary, have a positive effect. Taking into account their role in the development of the components of the metabolic syndrome, the possibilities of a therapeutic effect on the hormones of adipose tissue to improve metabolic processes and prevent complications associated with it are discussed.

KEYWORDS: metabolic syndrome; obesity; leptin; adiponectin; resistin; apelin.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) — это комплекс симптомов, характеризующийся сочетанием нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, а также артериальной гипертензией (АГ) [1].

Современное представление о МС сформировалось не сразу. На связь ожирения с повышением артериального давления (АД) и подагрой врачи обратили внимание еще много лет назад [2]. В дальнейшем представления о данном симптомокомплексе трансформировались. Лишь во второй половине XX в. было высказано предположение, что основными факторами развития этого состояния являются висцеральное (абдоминальное) ожирение и инсулинорезистентность (ИР). А сам термин «метаболический синдром» предложили в 1981 г. M. Hanefeld и W. Leoonardt [2].

В течение последних двух десятилетий данная патология находится в фокусе интересов врачей различных специальностей, о чем свидетельствует значительный рост числа работ, посвященных данной теме начиная с 2000-х годов. Столь пристальное внимание связано с высокой распространенностью МС в мире, а также с выраженным негативным влиянием этого состояния на развитие сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них. Частота МС в популяции составляет 20–40% [3]. Данный симптомокомплекс чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста и достигает 30–40%. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития СД 2 типа и АГ. Увеличение численности пациентов с этими заболеваниями приводит к росту затрат здравоохранения на их лечение, хотя профилактическая терапия требует не меньших затрат. Распространенность АГ,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



по данным исследования ЭПОХА-АГ, за 19 лет увеличилась на 7,8% [4]. Количество пациентов с диабетом за последние 18 лет увеличилось на 2,5 млн, при этом основной прирост происходил за счет СД 2 типа [5]. Число больных СД 2 типа на 31.12.2017 г. составило 4,15 млн человек [6], а на 01.01.2019 г. — уже 4,24 млн [7].

Кроме того, МС также ассоциируется с такими проявлениями, как снижение фильтрационной функции почек, микроальбуминурия, повышение жесткости артерий, гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция и другие. Причем многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ. МС в настоящее время рассматривается как предстadium атеросклероза и СД 2 типа [3]. Наличие МС повышает вероятность развития ишемического инсульта. Отдельные компоненты МС описываются более чем у 70% больных, имеющих ишемический инсульт. У пациентов старческого возраста с ишемическим инсультом в сочетании с МС наблюдались значимое повышение частоты удлинения интервала Q–T и более низкие показатели артериального давления, что влияет на возрастание риска гипоперфузионных осложнений и развитие фатальных аритмий у таких пациентов [8]. Также отдельные компоненты МС, такие как ожирение и СД 2 типа, ухудшают прогноз при хронической сердечной недостаточности [9] и течение острого периода инфаркта миокарда, увеличивая риск возникновения нарушений ритма [10].

В данной обзорной статье поиск информации проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY за последние 10 лет по ключевым словам: ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, лептин, резистин, адипонектин, апелин.

ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Частота МС часто совпадает с частотой ожирения и СД 2 типа, который является одним из компонентов МС [11]. Тем не менее ожирение не всегда является синонимом МС. Есть так называемые метаболически здоровые люди с ожирением, у которых достаточно высокий уровень чувствительности к инсулину и нет гипертонии, гиперлипидемии и других признаков МС. Эпидемиологические исследования показывают, что такие метаболически здоровые лица могут составлять значительную часть среди пациентов с ожирением [12]. Однако не существует единых критериев метаболически здорового ожирения (МЗО), в связи с чем частота его отличается в разных исследованиях. По данным М.А. Бояриновой и соавт. (2016), частота МЗО составляет от 12 до 35% в зависимости от выбранных критериев. При этом отмечено, что с увеличением индекса массы тела (ИМТ) доля лиц с фенотипом МЗО снижалась по всем критериям. Это говорит о том, что данное состояние наиболее характерно для лиц с меньшей выраженностью ожирения. Хотя МЗО отмечалось даже у пациентов с ожирением III степени [13]. Таким образом, изолированная оценка только ИМТ недостаточно информативна в плане прогноза метаболических нарушений и риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В качестве дополнительных антропометрических параметров для оценки типа ожирения используют показатель окружности талии (ОТ). Отмечено, что этот показатель связан с неблагоприятными сердечно-сосудистыми

событиями. У пациентов с фибрилляцией предсердий увеличение значения ОТ сопровождается увеличением размера левого предсердия и частоты гипертрофии левого желудочка, а также частоты пароксизмов [14].

Увеличение показателя ОТ свидетельствует о распределении жировой ткани по висцеральному (абдоминальному) типу. Именно этот тип ожирения является основным компонентом МС.

КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В настоящее время для постановки диагноза «метаболический синдром» необходим 1 основной критерий — висцеральное ожирение (ОТ у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см) и 2 дополнительных [1]:

- уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение антигипертензивными препаратами;
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л;
- нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, или нарушение гликемии натощак, или СД 2 типа).

Связующим звеном всех указанных проявлений является ИР, которая посредством ряда механизмов повышает тонус сосудов, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способствует развитию дислипидемии. Все это приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Висцеральное ожирение не случайно выделяют как основной критерий постановки диагноза МС. Именно оно является мощным фактором риска метаболических нарушений и приводит к развитию ИР и компенсаторной гиперинсулинемии. В организме человека существуют два вида белой жировой ткани: висцеральная и подкожная. Сами адипоциты, даже в пределах одной жировой подушки, также могут быть неоднородны по своей природе как генетически, так и метаболически [15–17]. Абдоминальный жир имеет некоторые особенности, которые приводят к формированию ИР, в то время как накопление подкожного жира, напротив, не приводит к метаболическим нарушениям и может даже быть защитным от МС [18, 19]. При абдоминальном — метаболически неблагоприятном — варианте ожирения наблюдаются гипертрофия адипоцитов висцеральной жировой ткани и ее инфильтрация макрофагами и лимфоцитами с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, а также ряда вазоконстрикторных и прокоагуляционных соединений, вносящих вклад в формирование дисфункции эндотелия и последующее ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Кроме того, в гипертрофированных адипоцитах происходит усиленный липолиз, который приводит к массивному поступлению свободных жирных кислот в кровоток, эктопическому депонированию жира, хроническому воспалению и ИР [20]. Абдоминальный жир является гормонально активным. Известно, что висцеральная жировая ткань вырабатывает множество различных биологически активных веществ, которые получили название адипокинов. Эти адипокины играют важную роль в формировании ИР.

Тот факт, что патологическое изменение содержания адипокинов при МС обусловлено именно ожирением, а не другими компонентами МС, подтверждают результаты исследования Faroog R. et al. (2017). Авторами обнаружены более выраженные нарушения уровней лептина, резистина и адипонектина у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими только СД 2 типа [21].

Многочисленные исследования последних лет позволили выдвинуть гипотезу, что адипокины — лептин, резистин, адипонектин и другие — являются возможным связующим звеном между ожирением и другими компонентами МС и могут способствовать возникновению таких ассоциированных с ожирением проблем, как дислипидемия, ИР и атеросклероз. Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний при МС и ее сочетания с висцеральным ожирением также может быть связана с изменением секреции адипокинов. Кроме того, нарушение выработки этих адипокинов избыточным количеством висцерального жира способствует провоспалительному состоянию [22].

ЛЕПТИН

Этот адипокин является одним из наиболее изученных. В настоящее время общеизвестной является связь гиперлептинемии с ожирением. Это подтверждают исследования как отечественных, так и зарубежных авторов [23–25]. При ожирении отмечаются более высокие уровни лептина по сравнению с лицами без ожирения, причем содержание этого адипокина прямо коррелирует с выраженностью ожирения и ИМТ как у мужчин, так и у женщин [23–25], а также с гипертрофией подкожных адипоцитов [26].

Основная роль лептина в организме — контроль потребления пищи. При этом от режима и характера питания содержание этого адипокина тоже зависит: при потреблении пищи, богатой жирами, уровень лептина увеличивается, а уменьшается — при голодании [27] и применении омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [28]. Ранее было обнаружено, что мыши и люди, имеющие мутации лептина и его рецепторов, страдают гиперфагией и выраженным ожирением [29, 30]. Лечение рекомбинантным лептином в этом случае приводило к улучшению состояния. Однако при других формах ожирения эффект лептина снижен, что указывает на резистентность к этому адипокину больных ожирением [30, 31]. Одним из факторов, влияющих на центральную резистентность к лептину, является аутоусупрессия, посредством которой лептин стимулирует экспрессию супрессора передачи сигналов цитокинов-3 (SOCS-3), который ингибирует передачу сигналов лептина. Повышенная экспрессия SOCS-3 в ответ на лептин может быть основной причиной нечувствительности к лептину [27].

Позже было выявлено, что стресс влияет на секрецию лептина. В исследованиях на животных обнаружено, что в группах «Стресс» и «Ожирение+стресс» уровень лептина достоверно снижался, при этом в группе «Ожирение» его уровень был повышенным. Авторы считают, что сниженное содержание лептина в крови при хроническом стрессе может быть фактором, приводящим к нарушению пищевого поведения [32].

Помимо связи с ИМТ, наблюдаются также ассоциации гиперлептинемии с резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией [24, 33], что позволяет предположить,

что высокое содержание лептина является предиктором развития ИР и других метаболических нарушений у пациентов с ожирением [24]. Так, гиперлептинемия наблюдается при СД 2 типа и вносит вклад в развитие этого заболевания [34, 35]. Использование лептина в качестве терапевтической мишени при лечении СД 2 типа в настоящее время обсуждается. Отмечено, что снижение этого адипокина происходит в результате применения ингибиторов SGLT-2 [36].

Лептин вносит определенный вклад в развитие АГ. Отмечается его более высокий уровень у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными лицами [33, 37]. Возможно, это связано с тем, что лептин может увеличивать избыточную жесткость сосудов, внося вклад в патогенез АГ и поражение органов-мишеней [38]. У женщин с АГ и ожирением отмечен рост уровня лептина по мере увеличения степени диастолической дисфункции левого желудочка [39]. Кроме того, гиперлептинемия уже у молодых пациентов с ожирением оказывает влияние на ремоделирование миокарда [23].

Лептин связан и с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отмечена связь высоких уровней лептина с частотой пароксизмов у пациентов с фибрилляцией предсердий: гиперлептинемия более 8,7 мг/мл и ОТ более 80 см увеличивали риск повторных пароксизмов. Также авторами отмечено, что в группе пациентов с повторными пароксизмами уровень лептина был выше, чем в пациентов без них [14]. У пациентов с острым инфарктом миокарда концентрация лептина была прямо связана с уровнем тропонинов. Авторы рассматривают гиперлептинемия как дополнительный фактор постинфарктного ремоделирования миокарда [40].

Таким образом, лептин является адипокином, который оказывает влияние на развитие ИР, нарушений углеводного обмена, АГ и тем самым вносит существенный вклад в формирование МС.

АДИПОНЕКТИН

Этот секретируемый адипоцитами пептид является основным связующим звеном между ожирением, ИР и воспалением [41].

Основными рецепторами к адипонектину являются AdipoR-1 и AdipoR-2. AdipoR-1 располагается в основном в мышечной ткани, коже и подкожной жировой клетчатке. Он имеет сродство в большей степени к глобулярному домену адипонектина и в меньшей степени — к целой молекуле этого адипокина. AdipoR-2 расположен в печени и может связываться как с целой молекулой адипонектина, так и с расщепленной [41, 42]. Ген адипонектина локализуется на участке хромосомы 3q27. Данный участок ассоциируется с высоким риском развития ожирения и неблагоприятным метаболическим фенотипом [43]. Была показана связь мутаций и полиморфных вариантов этого гена с различными метаболическими отклонениями, а также с риском кардиоваскулярной патологии. Так, например, в популяции арабов Туниса обнаружена значимая связь 6 полиморфизмов гена *ADIPOQ* с развитием СД 2 типа [44].

Адипонектин является одним из немногих адипокинов, оказывающих положительное влияние на метаболизм. Он обладает антиатерогенным и кардиопротективным действиями. Этот гормон увеличивает

чувствительность к инсулину, а также выживаемость и функциональность бета-клеток поджелудочной железы. Адипонектин снижает ИР через два атипичных семимембранных рецептора. В мышцах адипонектин действует через AdipoR1, активируя 5'АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK); в печени адипонектин действует как на AdipoR1, так и на AdipoR2, подавляя выработку глюкозы в печени [45, 46].

Адипонектин оказывает непосредственное положительное влияние на жировую ткань: приводит к увеличению плотности митохондрий, уменьшению размера адипоцитов и усилению транскрипции факторов, связанных с эффективной этерификацией свободных жирных кислот. Также этот адипокин оказывает защитное действие в отношении развития МС, что было показано в опытах на мышцах с синдромом поликистозных яичников [47].

Протективное действие адипонектина на метаболизм и чувствительность к инсулину объясняется его противовоспалительным действием. В этом случае эффект адипонектина противоположен лептину. Лептин повышает концентрацию воспалительных адипокинов: фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6, усиливая ИР и увеличивая риск развития СД 2 типа. Адипонектин, напротив, снижает экспрессию и высвобождение этих медиаторов воспаления и предотвращает развитие метаболических расстройств [48–50]. В связи с этим лептин и адипонектин могут быть маркерами активности воспалительного процесса в жировой ткани и использоваться при прогнозировании развития и тяжести метаболических нарушений при различных заболеваниях [51]. Так, например, повышение уровня лептина у больных бронхиальной астмой может служить фактором риска развития нарушений углеводного обмена, а снижение уровня адипонектина — фактором прогрессирования дислипидемии [51].

Снижение уровня адипонектина связано с развитием ряда заболеваний: ожирения, атеросклероза, ишемической болезни сердца и СД 2 типа [41, 21]. Отечественными и зарубежными авторами продемонстрировано значимое снижение содержания адипонектина при ожирении и СД 2 типа, а также связь гипoadипонектиемии с ИР [25, 34, 52–54]. Предполагается, что уровни адипонектина в сыворотке крови могут быть независимым фактором риска прогрессирования предиабета и развития СД 2 типа [53], а также маркером ИР [54]. Хотя, по некоторым данным, гипoadипонектиемия, наблюдаемая при ожирении, не участвует в развитии СД 2 типа. Авторы делают такой вывод после обследования подростков с СД 2 типа, так как уровни адипонектина не различались у подростков с ожирением в сочетании с СД 2 типа и без диабета [55].

Свое кардиопротективное действие адипонектин оказывает также посредством стимуляции фосфорилирования и активации АМФ(аденозинмонофосфат)-киназы, оказывая при этом прямое воздействие на эндотелий сосудов, уменьшая воспалительную реакцию на механическое повреждение и усиливая защиту эндотелия в случаях дефицита апополипротеина Е [41]. Кроме того, адипонектин оказывает значимое влияние на липидный обмен. Он повышает уровень липопротеинов высокой плотности и снижает уровень триглицеридов. Имеются данные об ассоциации низкого уровня адипонектина с нарушениями липидного обмена у лиц с ожирением

и СД 2 типа [34, 52], что свидетельствует об антиатерогенном действии этого адипокина [51].

Гипoadипонектиемия, напротив, связана с развитием кардиоваскулярной патологии и повышением сердечно-сосудистого риска. Так, согласно данным Л.В. Родионовой (2017), у пациентов с АГ содержание адипонектина значимо ниже, чем у пациентов без АГ [37]. Кроме того, авторы выявили обратную ассоциацию между содержанием адипонектина и курением. То есть имеется зависимость между интенсивностью курения и утратой способности жировой ткани к синтезу такого кардиопротективного адипокина, как адипонектин [37], что вносит определенный вклад в повышение кардиоваскулярного риска у курящих пациентов. Отмечено, что концентрация адипонектина при остром инфаркте миокарда обратно связана с уровнем тропонинов в крови. Возможно, защитные свойства этого адипокина уменьшаются при тяжелом, распространенном инфаркте миокарда. Также в остром периоде инфаркта миокарда отмечена обратная ассоциация адипонектина с индексом HOMA-IR и уровнем глюкозы [40]. Гипoadипонектиемия связана с диастолической дисфункцией, которая довольно часто наблюдается при ожирении. По данным Н.Н. Кириченко (2019), развитие диастолической функции сопровождается снижением адипонектина [39].

Таким образом, гипoadипонектиемия имеет негативные последствия в отношении развития МС и связанных с ним нарушений, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, более высокое содержание адипонектина связано с лучшим гликемическим контролем. Возможно, терапевтические меры, направленные на повышение его уровня, будут полезны для улучшения контроля СД 2 типа [54]. Повысить содержание этого адипокина можно путем коррекции образа жизни. Концентрация адипонектина у пациентов с ожирением повышается за счет снижения веса как у пациентов с СД 2 типа, так и без него, а также сопровождается снижением провоспалительных факторов. Изменение характера питания, такое как потребление рыбы, употребление добавок омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [28], соблюдение средиземноморской диеты и потребление кофе, способствуют повышению уровня адипонектина. Ряд препаратов оказывает влияние на увеличение уровня этого гормона. К ним относятся: глимеиприд [21], глитазоны и производные фиброевой кислоты (фенофибрат) [41], ингибиторы SGLT-2 [36]. Антигипертензивные препараты также могут повышать содержание адипонектина. К таким препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [41]. Не все препараты имеют одинаковый эффект в отношении роста уровня этого адипокина. Так, например, азилсартан медоксомил вызывал более значимое повышение адипонектина по сравнению с другими БРА (лозартаном, валсартаном и телмисартаном), а также ингибиторами АПФ [56, 57].

РЕЗИСТИН

Свое название он получил за способность вызывать ИР у мышей, у которых он вырабатывается адипоцитами висцеральной жировой ткани. У человека в некоторых работах также было показано прогностическое

значение резистина в отношении СД 2 типа [58, 59] и его повышение при ожирении и диабете [33, 34]. Однако нет однозначного мнения в отношении механизмов такого влияния. У людей резистин вырабатывается макрофагами, что позволяет предположить, что этот гормон и его эффекты связаны с воспалением [60, 61]. Есть данные, что олигомерная форма резистина у людей стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [62].

В ряде исследований была продемонстрирована ассоциация резистина с кардиоваскулярной патологией. Показано, что у пациентов с СД 2 типа резистин является предиктором серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [63]. Резистин участвует в процессе развития атеросклероза [64]. Это происходит посредством влияния на эндотелий сосудов. Он увеличивает пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов и увеличивает проницаемость эндотелия [65]. Это подтверждается тем, что уровень резистина связан с рецидивирующими коронарными событиями у пациентов после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома [66]. Аналогичные результаты получены и отечественными авторами. В исследовании А.З. Авсараговой (2019) показано, что гиперрезистинемия более 8,5 нг/мл является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после перенесенного острого коронарного синдрома, сопровождавшегося стентированием [67].

Некоторые клинические исследования показали, что уровни циркулирующего резистина связаны с АГ [68]. Отмечено, что содержание резистина выше у пациентов с АГ. При этом уровень этого адипокина увеличивался при наличии такого фактора сердечно-сосудистого риска, как курение. Этот феномен наблюдался не только у лиц с АГ, но и у курящих контрольной группы [37]. Также резистин участвует в ремоделировании миокарда у молодых пациентов с ожирением [23].

Таким образом, несмотря на неоднозначность роли резистина в развитии ИР, исследования последних лет показали связь этого адипокина с отдельными компонентами МС: ожирением, СД 2 типа, АГ, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями.

АПЕЛИН

Этот адипокин является относительно малоизученным. Отмечено, что его уровень увеличивается при ожирении и связан непосредственно с висцеральным типом распределения жировой ткани. Обнаружено, что концентрация апелина плазмы достоверно повышается при увеличении степени абдоминального ожирения и при этом прямо коррелирует с ОТ и отношением ОТ к окружности бедер (ОТ/ОБ) [69]. Высокое содержание апелина зарегистрировано также при ожирении в сочетании с гиперинсулинемией [70]. Повышение уровня этого пептида при СД 2 типа отмечено в нескольких исследованиях [71–73]. Причем Nabchi M. et al. (2014) продемонстрировали повышение уровня апелина при СД как 1, так и 2 типа. При этом рост уровня апелина при СД 1 типа был выше, чем при СД 2 типа. Это может свидетельствовать о том, что содержание апелина определяется не только наличием ожирения. Также показано, что у пациентов с СД 2 типа данный адипокин отрицательно коррелирует с уровнем

гликозилированного гемоглобина. Это может указывать на участие апелина в гликемическом балансе и его влияние на чувствительность к инсулину [71].

Помимо влияния на углеводный обмен, апелин вносит определенный вклад в развитие АГ. Так, уровень этого гормона при ожирении ниже у лиц с АГ по сравнению с нормотензивными пациентами. Концентрация апелина изменяется в зависимости от степени АГ. В исследовании А.В. Федоровой, Т.Н. Пановой (2015) концентрация апелина в плазме была выше при 2 степени АГ по сравнению с 1 степенью, однако при 3 степени она снижалась. Вероятно, это объясняется срывом защитных механизмов [74]. Аналогичные результаты получили С.М. Коваль, К.О. Юшко (2014). Авторы показали снижение уровня апелина у пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа по сравнению с группой пациентов без АГ. При этом выраженность снижения уровня апелина ассоциировалась с продолжительностью гипертензии и величиной диастолического артериального давления. Возможно, это свидетельствует об истощении продукции этого адипокина при длительном течении заболевания. Зависимость уровня апелина от величины диастолического артериального давления, по мнению авторов, свидетельствует о наличии у этого пептида вазодилатационного эффекта [75]. По данным метаанализа, снижение уровня циркулирующего апелина в значительной степени связано с повышенным риском АГ [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез МС сложен и не до конца ясен. Тем не менее можно утверждать, что гормональная активность абдоминальной жировой ткани играет важную роль в развитии главного связующего звена всех компонентов МС — резистентности к инсулину. Помимо этого, адипокины участвуют в формировании и других компонентов этого симптомокомплекса — АГ, СД 2 типа и дислипидемии. Эти данные свидетельствуют о перспективности терапевтического воздействия на гормоны жировой ткани с целью уменьшения метаболических нарушений. В настоящее время обнаружено влияние некоторых препаратов на уровни лептина и адипонектина. Однако алгоритмов использования адипокинов в качестве терапевтических целей на данный момент не сформировано, что требует дополнительных исследований.

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. Вербовой А.Ф. — существенный вклад в концепцию статьи, написание статьи; Вербовой Н.И. — существенный вклад в концепцию статьи и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Долгих Ю.А. — анализ данных и 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

- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2019. — Т. 18. — №1. — С. 5-66. [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dtsch Gesundheitswesen*. 1981;36: 545–551.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2013. 43 с. [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 43 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Ссылка активна на 09.12.2020.
- Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ // *Кардиология*. — 2019. — Т. 59. — №15. — С. 34-42. [Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. EPOCH-A-H 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(15):34-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2445>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2-2. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of diabetes register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S2-2):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последние десятилетия? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4-13 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
- Басанцова Н.Ю., Тибекина Л.М., Шишкин А.Н. Особенности сердечно-сосудистой регуляции у пациентов разного возраста в остром периоде ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. — 2018. — Т. 13. — №1. — С.218-223. [Basantsova NYu, Tibekina LM, Shishkin AN. Features of cardiovascular regulation in patients of different ages in the acute period of ischemic stroke against the background of metabolic syndrome. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2018;13(1):218-223. (In Russ.)].
- Краием Н., Поляков Д.С., Фомин И.В., и др. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №25. — С. 25-32. [Kraiem N, Polyakov DS, Fomin IV, et al. Time-related changes in prevalence of chronic heart failure and diabetes mellitus in Nizhny Novgorod Region between 2000 and 2017. *Kardiologiya*. 2018;58(25):25-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2439>
- Главатских К.Ю., Лукьянова И.Ю., Шальнев В.И., Пчелин И.Ю. Влияние коморбидной нагрузки на клиническое течение нижнего инфаркта миокарда с поражением правого желудочка // *Скорая медицинская помощь*. — 2019. — Т. 20. — №4. — С.63–70. [Glavatskikh KYu, Lukyanova IYu, Shalnev VI, Pchelin IYu. Impact of comorbide load on clinical course of inferior wall myocardial infarction with right ventricular involvement. *Emergency medical care*. 2019;20(4):63-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-20-4-63-70>
- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Int Med*. 2008;168:1617-1624. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1617>
- Бояринова М.А., Орлов А.В., Ротарь О.П., и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Кардиология*. — 2016. — Т. 56. — №8. — С. 40-45. [Boyarinova MA, Orlov AV, Rotar' OP, et al. Adipokines Level in Metabolically Healthy Obese Saint-Petersburg Inhabitants (ESSE-RF). *Kardiologiya*. 2016;56(8):40-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.8.40-45>
- Рябая И.Н., Сердечная Е.В. Фибрилляция предсердий у пациентов с ожирением в практике терапевта // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. — 2018. — Т. 1. — С. 30-35. [Ryabaya IN, Serdechnaya EV. Atrial fibrillation in obese patients in therapeutic practice. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2018;(1):30-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-1/05>
- Varlamov O, Chu M, Cornea A, et al. Cell-autonomous heterogeneity of nutrient uptake in white adipose tissue of rhesus macaques. *Endocrinology*. 2015;156(1):80-89. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1699>
- Lee KY, Sharma R, Gase G, et al. *Tbx15* defines a glycolytic subpopulation and white adipocyte heterogeneity. *Diabetes*. 2017;66(11):2822-2829. doi: <https://doi.org/10.2337/db17-0218>
- Hagberg CE, Li Q, Kutschke M, et al. Flow cytometry of mouse and human adipocytes for the analysis of browning and cellular heterogeneity. *Cell Rep*. 2018;24(10):2746-2756.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.006>
- Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(4):242-258. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(1):39-48. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.675355>
- Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifor S, et al. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1911-1941. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2017>
- Farooq R, Amin S, Hayat Bhat M, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome — adipokine levels and effect of drugs. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):75-78. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1207165>
- Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2409-2417. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.005>
- Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В. Оценка гормонально-метаболических показателей и состояния сердечно-сосудистой системы при ожирении, манифестировавшем в пубертатный период у юноше // *Справочник врача общей практики*. — 2013. — Т. 1. — С. 041-049. [Dolgikh YuA, Verbovoy AF, Mitroshina YeV. Assessment of hormonal and metabolic parameters and the state of the cardiovascular system in obesity, manifested in adolescence in young men. *Spravochnik vracha obshchey praktiki*. 2013;1:041-049. (In Russ.)].
- Martins Mdo C, Lima Faleiro L, Fonseca A. Relação entre a leptina, a massa corporal e a síndrome metabólica numa amostra da população adulta [Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population]. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(11):711-719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.08.002>

25. Liu W, Zhou X, Li Y, et al. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(6):e19052. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019052>
26. Климонтов В.В., Булumbaева Д.М., Братова Н.П., и др. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 336-347. [Klimontov VV, Bulumbaeva DM, Bgatova NP, et al. Serum adipokine concentrations in patients with type 2 diabetes: the relationships with distribution, hypertrophy and vascularization of subcutaneous adipose tissue. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(4):336-347. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10129>
27. Zieba DA, Biernat W, Barć J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. *Domest Anim Endocrinol*. 2020;73:106472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106472>
28. Farimani AR, Hari M, Azimi-Nezhad M, et al. The effect of n-3 PUFAs on circulating adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(7):641-652. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1110-6>
29. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev*. 2002;60(10 pt 2):S1-S14. doi: <https://doi.org/10.1301/002966402320634878>
30. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol*. 2014;223(1):T63-T70. doi: <https://doi.org/10.1530/joe-14-0480>
31. Flier JS. Hormone resistance in diabetes and obesity: insulin, leptin, and FGF21. *Yale J Biol Med*. 2012;85(3):405-414.
32. Калиновская Е.И., Кондрашова С.Б., Полулях О.Е., и др. Стресс-индуцированные изменения уровня адипокинов в сыворотке крови крыс с алиментарным ожирением // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. — 2017. — Т. 2. — С. 71-77. [Kalinovskaya EI, Kondrashova SB, Poluliakh OE, et al. Stress-induced changes in the level of adipokines in the blood serum of rats with alimentary obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series*. 2017;2:71-77. (In Russ.)].
33. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Долгих Ю.А. Адипокины, инсулинорезистентность и активность симпатно-адреналовой системы у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период // *Ожирение и метаболизм*. — 2012. — Т. 9. — №2. — С. 49-52. [Verbovoy AF, Mitroshina EV, Dolgih YuA. Adipokines, insulin resistance and activity of the sympathoadrenal system in young men with adolescent obesity. *Obesity and Metabolism*. 2012;9(2):49-52. (In Russ.)].
34. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И. Адипокины и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с подагрой // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 3. — №1. — С. 20-24. [Verbovoy AF, Tsanova IA, Verbovaya NI. Adipokines and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with gout. *Obesity and Metabolism*. 2016;3(1):20-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016120-24>
35. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*. 2019;121:154735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154735>
36. Wu P, Wen W, Li J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2019;51(8):487-494. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0958-2441>
37. Родионова Л.В., Плехова Н.Г., Богданов Д.Ю., Захарчук Н.В. Содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц различного сердечно-сосудистого риска // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2017. — №4. — С. 77-82. [Rodionova LV, Plekhova NG, Bogdanov DY, Zaharchuk NV. The serum levels of adipokines in individuals with different cardiovascular risk. *Pacific Medical Journal*. 2017;4(70):77-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17238/pmj1609-1175.2017.4.77-82>
38. Sakovskaia A, Nevzorova V, Brodskaya T, Chkalov I. Condition aortic stiffness and content of adipokines in the serum of patients with essential hypertension in young and middle-aged. *Journal of Hypertension*. 2015;33(1-1):182. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467889.58341.7c>
39. Кириченко Н.Н. Особенности обмена адипокинов у женщин с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка // *Семейная медицина*. — 2019. — Т. 5-6. — №85. — С. 87-90. [Kyrychenko NM. Features of adipokines metabolism in women with arterial hypertension and obesity, depending on the left ventricular diastolic function. *Semeynaya meditsina*. 2019;5-6(85):87-90. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.5-6.2019.194133>
40. Матееску К.А., Лебедев П.А., Щербакова Н.Ф. Участие адипокинов в каскаде воспалительных и метаболических реакций в динамике острого инфаркта миокарда с подъемом ST // *Аспирантский вестник Поволжья*. — 2016. — Т. 16. — №1-2. — С. 190-195. [Mateescu KA, Lebedev PA, Scherbakova NF. Implication of adipokines in the cascade of inflammatory and metabolic reactions in the dynamics of st elevation myocardial infarction. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2016;16(1-2):190-195. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2016.0.1-2.190-195>
41. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:103. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-103>
42. Hug C, J. Wang NS, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(28):10308-10313. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403382101>
43. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007;6(1):55-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.003>
44. Chaieb A, Mahjoub T, Almawi WY. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes in the adiponectin gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in Tunisian Arabs. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(2):290-297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.02.015>
45. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Structure and function analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents promoting healthy longevity. *Endocr J*. 2018;65(10):971-977. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrjej18-0310>
46. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012;55(9):2319-2326. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2598-x>
47. Benrick A, Chanclón B, Micallef P, et al. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(34):E7187-E7196. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1708854114>
48. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, et al. Adiponectin — a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):264-280. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x>
49. Brocker C, Thompson D, Matsumoto A, et al. Evolutionary divergence and functions of human interleukin (IL) gene family. *Hum Genomics*. 2010;5(1):30-55. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-1-30>
50. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res*. 2007;101(1):27-39. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.107.151621>
51. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г. Адипокины как маркеры метаболических нарушений при профессиональной бронхиальной астме // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2016. — Т. 12-5. — №54. — С. 100-102. [Kuzmina LP, Khotuleva AG. Adipokines as markers of metabolic disorders in occupational asthma. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2016;12-5(54):100-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18454/IJR.2016.54.143>
52. Митрошина Е.В. Взаимосвязь уровней адипонектина с показателями липидного и углеводного обмена у юношей и мужчин с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. — 2011. — Т. 18. — №2. — С. 11-18. [Mitroshina YeV. Vzaimosvyaz' urovney adiponektina s pokazatelyami lipidnogo i uglevodnogo obmena u yunoshey i muzhchin s ozhireniyem, manifestirovavshim v pubertatnyy period. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region*. 2011;18(2):11-18. (In Russ.)].
53. Banerjee A, Khemka VK, Roy D, et al. Role of Serum Adiponectin and Vitamin D in Prediabetes and Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2017;41(3):259-265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2016.10.006>
54. Abdella NA, Mojiminiyi OA. Clinical Applications of Adiponectin Measurements in Type 2 Diabetes Mellitus: Screening, Diagnosis, and Marker of Diabetes Control. *Dis Markers*. 2018;2018:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5187940>

55. Reinehr T, Woelfel J, Wiegand S, et al. Leptin but not adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(4):281-288. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12276>
56. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — №1. — С. 70-79. [Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, et al. Effectiveness of in insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;1:70-79. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>
57. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., и др. Возможности азилсартана медоксомила в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №7. — С. 3767 [Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, et al. Azilsartan medoxomil for improving insulin resistance and adipokine levels in hypertension in comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Russ J Cardiol*. 2020;25(7):3767. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3767>
58. Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, et al. Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte*. 2014;3(2):88-96. doi: <https://doi.org/10.4161/adip.27552>
59. Derosa G, Catena G, Gaudio G, et al. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients (The RESISTIN trial). *Cytokine*. 2020;127:154947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154947>
60. 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>
61. Cobbold C. Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: is resistin involved? *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(2):290-297. doi: <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.18.08258-0>
62. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J*. 2013;37:404-414. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.6.404>
63. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L, et al. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;8:e64729. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064729>
64. Losano G, Folino A, Rastaldo R. Role of three adipokines in metabolic syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(4):219-221. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.3386>
65. Jamaluddin MS, Yan S, Lu J, et al. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *PLoS One*. 2013;8:e84576. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084576>
66. Khera AV, Qamar A, Murphy SA, et al. On-statin resistin, leptin, and risk of recurrent coronary events after hospitalization for an acute coronary syndrome (from the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 study). *Am J Cardiol*. 2015;116:694-698. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.038>
67. Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Ремизов О.В. Влияние адипокина резистина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2019. — Т. 4. — С. 49-52. [Avsaragova AZ, Astahova ZT, Remizov OV. Influence of adipokine resistin on the risk of development of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;4:49-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16513>
68. Badoer E, Kosari S, Stebbing MJ. Resistin, an adipokine with non-generalized actions on sympathetic nerve activity. *Front Physiol*. 2015;6:321. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00321>
69. Федотова А.В., Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Взаимосвязь сывороточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т. 4. — №4. — С. 457-461. [Fedotova AV, Chernysheva EN, Panova TN, Akhtyamova KV. The relationship of serum leptin and plasma apelin levels in men with metabolic syndrome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):457-461. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461>
70. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146:1764-1771. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1427>
71. Ma WY, Yu TY, Wei JN, et al. Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes. *Clin Chim Acta*. 2014;435:18-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.03.030>
72. Habchi M, Duvillard L, Cottet V, et al. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(5):696-701. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12404>
73. Zhang BH, Wang W, Wang H, et al. Promoting effects of the adipokine, apelin, on diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2013;8(4):e60457. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060457>
74. Федотова А.В., Панова Т.Н., Демидов А.А., Чернышева Е.Н. Плазменный апелин у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // *Кардиологический вестник*. — 2015. — Т. 10. — №4. — С. 44-48. [Fedotova AV, Panova TN, Demidov AA, Chernysheva YeN. Apelin plasma level in patients with arterial hypertension and obesity. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;10(4):44-48. (In Russ.)].
75. Коваль С.Н., Юшко К.А., Старченко Т.Г. Апелин крови у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа и без такого в динамике комбинированной терапии. *Научный результат*. — 2014. — Т. 1. — №2. — С. 4-11. [Koval SN, Yushko KA, Starchenko TG. Apelin of blood in patients with essential hypertension and type 2 diabetes and without it in the dynamics of combined therapy. *Nauchnyy rezul'tat*. 2014;1(2):4-11. (In Russ.)].
76. Xie H, Luo G, Zheng Y, et al. Lowered circulating apelin is significantly associated with an increased risk for hypertension: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(5):435-440. doi: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1267199>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор [Andrey F. Verbovoy, MD, PhD, Professor]; адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89 [address: 89 Chapaevskaya street, 443099 Samara, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>; eLibrary SPIN: 2923-6745; e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Вербовая Нэлли Ильинична, д.м.н., профессор [Nelly I. Verbovaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8788-9759>; eLibrary SPIN: 9321-3659; e-mail: diabet@samtel.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н. [Yuliya A. Dolgikh, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>; eLibrary SPIN: 3266-3933; e-mail: yulyadoll@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение — основа метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 142-149. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12707>

TO CITE THIS ARTICLE:

Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YA. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):142-149. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12707>

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ АКРОМЕГАЛИИ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ



© О.О. Голоунина^{1*}, Л.К. Дзеранова², Е.А. Пигарова², Ж.Е. Белая²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Акромегалия — тяжелое инвалидизирующее нейроэндокринное заболевание, обусловленное длительной избыточной продукцией соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 у лиц с завершенным физиологическим ростом. Проблема резистентности к медикаментозной терапии у пациентов с акромегалией является достаточно распространенной в клинической практике и требует персонализированного подхода с учетом различных клинико-морфологических, молекулярно-генетических и лабораторных предикторов чувствительности к выбору метода лечения. На сегодняшний день аналоги соматостатина первого поколения в большинстве случаев являются препаратами первой линии в медикаментозном лечении акромегалии, однако до 50% пациентов не достигают биохимической ремиссии заболевания. Прогноз чувствительности к аналогам соматостатина имеет огромное значение, а выделение пациентов, у которых данная терапия будет заведомо unsuccessful, позволяет сразу предложить альтернативное лечение. В представленном обзоре обобщены потенциальные предикторы чувствительности и резистентности к существующему медикаментозному лечению акромегалии, обсуждаются возможные пути и способы преодоления возникшей резистентности к терапии, предложены варианты персонализированного подхода при выборе лечебной стратегии в отсутствие контроля заболевания на фоне монотерапии аналогами соматостатина, в том числе комбинации «off-label». Своевременное добавление антагониста рецептора гормона роста — пэгвисоманта — позволяет избежать повторного нейрохирургического вмешательства, лучевой терапии или назначения избыточно высоких доз аналогов соматостатина. Оптимальное использование моно- или комбинированной терапии способствует достижению биохимической ремиссии у большинства резистентных к лечению пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; биохимический контроль; медикаментозная терапия; резистентность; аналоги соматостатина; пэгвисомант; комбинированная терапия.

RESISTANCE TO DRUG TREATMENT OF ACROMEGALY AND WAYS TO OVERCOME IT

© Olga O. Golounina^{1*}, Larisa K. Dzeranova², Ekaterina A. Pigarova², Zhanna E. Belaya²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Acromegaly is a severe disabling neuroendocrine disease caused by hypersecretion of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). The problem of resistance to drug therapy in patients with acromegaly is quite common in clinical practice and requires a personalized approach, considering various predictors of sensitivity to the choice of the treatment method. To date, first-generation somatostatin analogues are first-line drugs in the medical treatment of acromegaly, but up to 50% of patients do not achieve biochemical remission of the disease. The prognosis of sensitivity to somatostatin analogues is of great importance and the selection of patients in whom this therapy will be not successful provides invaluable assistance in choosing the optimal treatment approach. This review summarizes potential predictors of sensitivity and resistance to existing drug treatment of acromegaly, discusses possible ways to overcome the resulting resistance to therapy, suggests options for a personalized approach to choosing a treatment strategy in the absence of disease control against the background of monotherapy with somatostatin analogues, including «off-label» combinations. Timely addition of growth hormone receptor antagonist (pegvisomant) avoids repeated neurosurgical intervention, radiation therapy or prescribing excessively high doses of somatostatin analogues. Optimal use of mono- or combination therapy contributes to the achievement of biochemical remission in most resistant patients.

KEYWORDS: acromegaly; biochemical control; medical therapy; resistance; somatostatin receptor ligands; pegvisomant; combined therapy.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

При подготовке литературного обзора были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed (MEDLINE)), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, научной электронной библи-

отеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru). В рассмотрение включались обзорные статьи, метаанализы, рандомизированные и нерандомизированные контролируемые клинические исследования, международные консенсусы. Ключевыми словами на русском языке в поиске являлись: акромегалия; биохимический контроль; медикаментозная терапия; резистентность; предиктивные

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

биомаркеры; аналоги соматостатина; октреотид; ланреотид; пасиреотид; агонисты дофамина; пэгвисомант; комбинированная терапия. Ключевые слова на английском языке: acromegaly; biochemical control; medical therapy; resistance; predictive biomarkers; somatostatin receptor ligands; octreotide; lanreotide; pasireotide; dopamine agonists; pegvisomant; combined therapy. Для повышения специфичности и ограничения чувствительности поиска использовался оператор «AND».

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное длительной избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ) и опосредованной им гиперсекрецией инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у лиц с завершённым физиологическим ростом [1]. Распространённость акромегалии, по разным данным, составляет 28–137 случаев на 1 млн населения, заболеваемость — 2–11 новых случаев на 1 млн в год [2–4]. В отсутствие своевременного и адекватного лечения акромегалия приводит к развитию многообразных осложнений, прогрессирующей инвалидизации, значительно сокращает продолжительность жизни [2]. Основными причинами ранней смертности становятся осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией СТГ: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и его осложнения (микро- и макроангиопатии), заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и некоторые другие [5].

Современные подходы к лечению акромегалии направлены на снижение выраженности симптомов, профилактику и коррекцию осложнений заболевания, уменьшение размеров опухоли, секретирующей СТГ, нормализацию биохимических маркеров активности акромегалии. Достижение этих целей позволяет увеличить выживаемость и повысить качество жизни пациентов [6].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ

В настоящее время доступны три метода лечения акромегалии — нейрохирургический (эндоскопическая аденомэктомия трансназальным трансфеноидальным доступом), медикаментозная терапия (аналоги соматостатина, агонисты дофамина и антагонисты рецептора СТГ), фракционная стереотаксическая лучевая терапия или стереотаксическая радиохирургия [1, 6, 7]. Согласно международным консенсусам и российским клиническим рекомендациям, оперативное вмешательство является приоритетным методом лечения, позволяя добиться быстрой нормализации уровней СТГ и ИФР-1 [6, 7]. Основным фактором, во многом определяющим успех оперативного лечения, — квалификация нейрохирурга, тогда как радикальность удаления соматотропином в первую очередь зависит от размеров и степени инвазии опухоли в кавернозный синус [8]. Однако долгосрочный биохимический контроль заболевания после резекции опухоли достигается менее чем в 65% случаев [9, 10]. В основном это объясняется преобладанием макроаденом гипофиза, составляющих 82% по данным единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной

области [1], что не позволяет полностью резецировать опухоль и исходно относится к предикторам неблагоприятного послеоперационного прогноза. Аналогичные данные по частоте встречаемости макроаденом среди пациентов с акромегалией представлены в объединённом национальном регистре акромегалии (19 стран) [11].

Лучевая терапия обычно рассматривается в качестве дополнительного метода лечения при неэффективности нейрохирургического лечения и резистентности опухоли гипофиза к консервативной терапии. На сегодняшний день лучевая терапия в нашей стране, как и в ряде других стран, занимает последнее место по значимости в лечении акромегалии [1, 11]. Негативными следствиями лучевой терапии являются отсроченный клинический эффект и высокий процент развития гипопитуитаризма (до 50% случаев), а частота достижения ремиссии заболевания после проведенного стереотаксического радиохирургического вмешательства составляет от 25 до 60% в течение последующих 10–15 лет и требует назначения медикаментозного лечения на длительный период [12, 13].

За последние десятилетия в клиническую практику вошли новые фармакологические препараты разнонаправленного действия, доказавшие свою эффективность в отношении контроля секреторной и в некоторых случаях пролиферативной опухолевой активности. В связи с совершенствованием и распространением нейрохирургического лечения медикаментозная терапия преимущественно применяется в качестве второй линии, назначаемой в случае неэффективности предшествующей трансфеноидальной аденомэктомии [6].

На сегодняшний день аналоги соматостатина первого поколения (октреотид и ланреотид) в большинстве случаев считаются препаратами первой линии в медикаментозном лечении акромегалии, в то время как агонисты дофамина и антагонисты рецептора СТГ принято назначать при неэффективности аналогов соматостатина [7, 14]. При недостаточной эффективности монотерапии практикуется комбинированная медикаментозная терапия (рис. 1).

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Октреотид — первый аналог соматостатина, используемый в клинической практике с середины 1980-х гг. Для длительного лечения акромегалии препараты октреотида короткого действия в настоящее время не применяются в связи с необходимостью частых инъекций. Их назначение возможно в качестве дополнения к октреотиду пролонгированного действия при выраженном цефалгическом синдроме [6].

Другим активно используемым синтетическим аналогом соматостатина первого поколения является ланреотид, представляющий собой синтетический пептид, в состав которого включены аминокислоты D-аланин и D-триптофан, способствующие увеличению стабильности молекулы и повышению избирательности связывания с соматостатиновыми рецепторами (ССР) [15].

Показаниями к терапии аналогами соматостатина являются ожидание эффекта лучевой терапии, нерадикальность проведенной трансфеноидальной аденомэктомии, наличие противопоказаний к оперативному лечению в связи с соматическим статусом пациента или

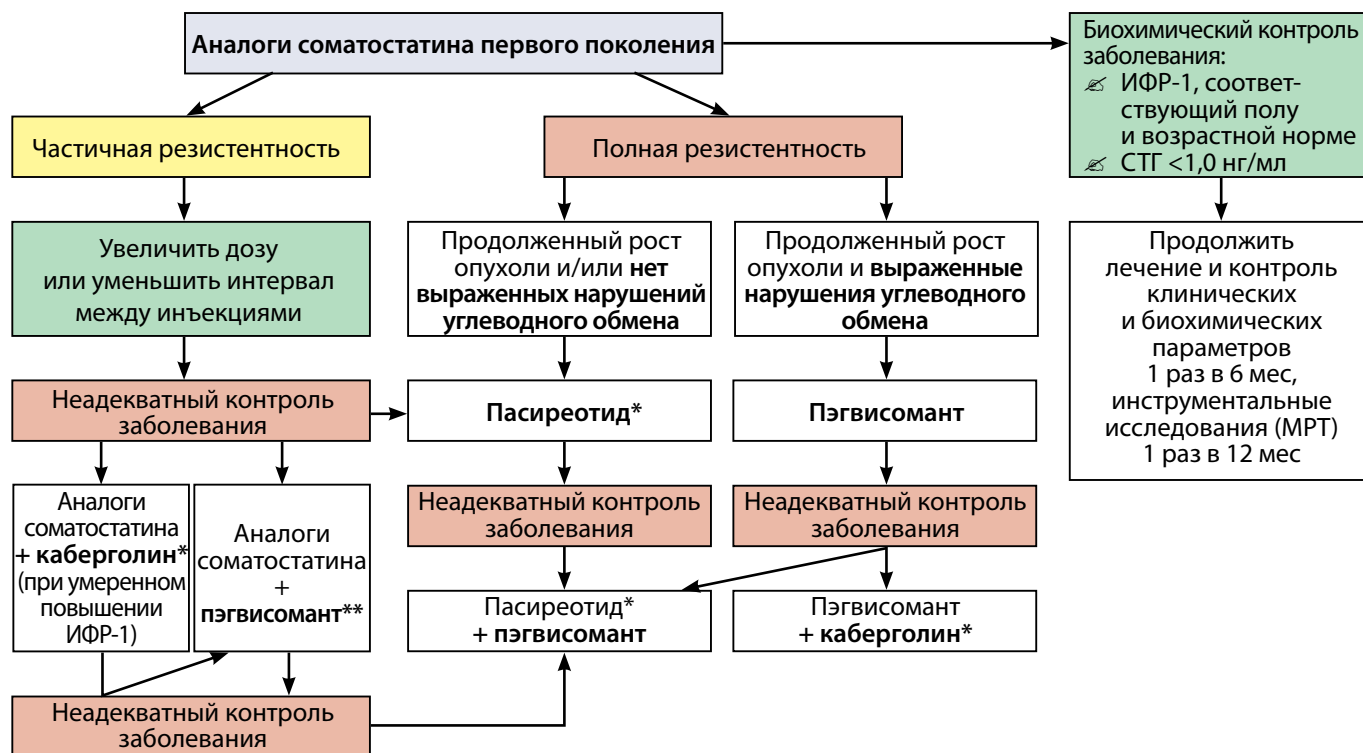


Рисунок 1. Алгоритм лечения пациентов с акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина первого поколения (адаптировано из [108]).

Примечание: *«off-label» в Российской Федерации (каберголин, пасиреотид — не зарегистрированы для лечения акромегалии в РФ); ** «off-label» (комбинация пэгвисоманта с аналогами соматостатина не зарегистрирована в мире)

особенностями роста опухоли, а также отказом больного от хирургического вмешательства [16]. Имеются сообщения о возможном применении данной группы препаратов с целью купирования цефалгического синдрома в предоперационном периоде [17].

Согласно метаанализу, опубликованному в 2005 г., аналоги соматостатина первого поколения эффективны в отношении нормализации уровней СТГ и ИФР-1 приблизительно у 55% пациентов [18]. В более поздних исследованиях частота достижения безопасного уровня СТГ и нормализации ИФР-1 снизилась до 20–30% на фоне лечения октреотидом и до 30–50% при приеме ланреотида [19–21]. Подобные расхождения в результатах исследований обусловлены предварительным отбором заведомо чувствительных пациентов, что привело к возможной переоценке эффективности длительного лечения аналогами соматостатина при акромегалии. Кроме того, использование только одного гормонального показателя (СТГ или ИФР-1) в качестве конечной точки также может привести к более высоким показателям эффективности [22].

Помимо антисекреторного эффекта, аналоги соматостатина обладают выраженным антипролиферативным действием за счет ингибирования пролиферации как нормальных, так и опухолевых клеток. Показано, что активация ССР 1, 2, 4 и 5-го подтипов приводит к остановке клеточного цикла, тогда как воздействие на ССР 2-го и 3-го подтипов сопровождается индукцией апоптоза [23]. Действие аналогов соматостатина возможно также опосредованно, за счет снижения продукции фактора роста эндотелия сосудов и подавления ангиогенеза [24]. По данным литературы, уменьшение размеров опухоли наблюдается в 53–85% случаев, что является неоспори-

мым преимуществом аналогов соматостатина перед другими препаратами для лечения акромегалии [25, 26].

Прогноз чувствительности к аналогам соматостатина имеет огромное значение, а выделение пациентов, у которых данная терапия будет успешной, оказывает неоценимую помощь в выборе оптимального метода лечения.

ПРЕДИКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНАЛОГАМ СОМАТОСТАТИНА ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Существующие клинические рекомендации определяют критерии эффективности проводимого лечения акромегалии и ремиссии заболевания как достижение уровня ИФР-1, соответствующего полу и возрастной норме, и снижение СТГ <1,0 нг/мл [6]. В литературе имеется несколько подходов к определению понятия «резистентность». Согласно клинической точке зрения, резистентность к медикаментозному лечению трактуется, с одной стороны, как отсутствие нормализации биохимических показателей (СТГ и ИФР-1), с другой — как увеличение размеров опухоли или ее уменьшение менее чем на 20% по сравнению с первоначальным объемом, оцениваемое не раньше чем через 12 мес непрерывного лечения. В случае снижения уровня ИФР-1 более чем на 50% исходного, но без достижения нормализации данного показателя даже на фоне максимальных доз аналогов соматостатина, резистентность можно рассматривать как частичную [27]. Несмотря на то что большинство исследователей сообщают о тесной связи биохимического контроля активности акромегалии с уменьшением размеров опухоли [28], у некоторых пациентов подобной взаимосвязи не наблюдается [29].

В последние годы многие исследования *in vitro* и *in vivo* были сосредоточены на выявлении ряда потенциальных клинических, иммуногистохимических и молекулярных маркеров чувствительности и резистентности к терапии аналогами соматостатина (табл. 1) [30, 31]. Одними из предикторов эффективности использования данной группы препаратов являются особенности рецепторного фенотипа различных СТГ-секретирующих опухолей гипофиза, изучению которых посвящено наибольшее количество литературных данных. Рецепторы к соматостатину — это семейство G-белок-сопряженных рецепторов, посредством которых соматостатин реализует в организме свои биологические эффекты. К настоящему времени выявлено 5 подтипов ССР (ССР 1–5), которые экспрессируются разными типами клеток нейроэндокринных опухолей, ЖКТ, поджелудочной железы, легких и других локализаций, а также аденомами гипофиза, параганглиомами, менингиомами и некоторыми другими типами опухолей [32].

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано преимущественное связывание аналогов соматостатина первого поколения с ССР 2-го и в меньшей степени с ССР 5-го подтипа, тогда как аналог соматостатина второго поколения (пасиреотид), наоборот, высокотропен к ССР 4-го и 5-го подтипов [33]. В СТГ-секретирующих опухолях гипофиза также преимущественно выявляются ССР 2-го подтипа более чем в 95% аденом, несколько реже присутствуют ССР 5-го подтипа (85% случаев). ССР 1-го и 3-го подтипов обнаруживаются примерно в 40% соматотропином, в то время как ССР 4-го подтипа практически не встречаются [30, 34]. Предполагается, что активация ССР 2-го и 5-го подтипов является основным механизмом, лежащим в основе подавления секреции СТГ, блокировки пролиферативной активности опухолевых клеток и предотвращения дальнейшего развития патологических изменений [35]. На сегодняшний день разработаны высокоспецифичные кроличьи

Таблица 1. Предикторы чувствительности и резистентности к существующему медикаментозному лечению акромегалии

Фармакологический класс препаратов	Предикторы чувствительности	Предикторы резистентности
Аналоги соматостатина первого поколения (октреотид, ланреотид)	Высокий уровень экспрессии ССР 2А	Низкий уровень экспрессии ССР 2А
	Высокое соотношение ССР 2/ССР 5	Низкое соотношение ССР 2/ССР 5
	Плотногогранулированные опухоли	Редкогранулированные и смешанные опухоли
	Низкий индекс Ki-67	Высокий индекс Ki-67
	Предшествующая лучевая терапия	Инвазивный рост опухоли, препятствующий возможности ее полной резекции
		Низкая экспрессия белка AIP или мутации в гене <i>AIP</i>
		Низкая экспрессия белка <i>Zac-1</i>
		Потеря экспрессии белка Е-кадгерина в соматотропиноме
	Низкая экспрессия белка β-аррестина и высокое соотношение ССР 2/β-аррестин	Высокая экспрессия белка β-аррестина и низкое соотношение ССР 2/β-аррестин
	Гипоинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях	Гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях
Аналог соматостатина второго поколения (пасиреотид)	Снижение ИФР-1 >60% от исходного уровня через 3 дня введения октреотида короткого действия 100 мкг п/к 3 р/сут	Снижение ИФР-1 <30% от исходного уровня через 3 дня введения октреотида короткого действия 100 мкг п/к 3 р/сут
	Высокая экспрессия ССР 5	Низкая экспрессия ССР 5
Агонисты дофамина	Высокая экспрессия дофаминовых D ₂ -рецепторов	Низкая экспрессия дофаминовых D ₂ -рецепторов
	Исходный уровень ИФР-1, не превышающий верхнюю границу референсного интервала более чем в 1,5 раза	Высокий исходный уровень ИФР-1, превышающий верхнюю границу референсного интервала более чем в 1,5 раза
Предикторы, ассоциированные с лучшим ответом на лечение		
Антагонист рецепторов СТГ (пэгвисомант)	Мужской пол, низкий ИМТ, более низкие значения ИФР-1 на момент постановки диагноза, предшествующая лучевая терапия, отсутствие нарушений углеводного обмена	

моноклональные антитела к ССР 2А подтипа (клон UMB-1), а также четкая система оценки их экспрессии, которая достоверно демонстрирует, что высокий уровень экспрессии ССР 2А коррелирует с ответом на лечение аналогами соматостатина [36, 37].

Действительно, опухоли с высокой экспрессией ССР 2-го подтипа более чувствительны к терапии аналогами соматостатина, что было доказано в большом количестве исследований. Частота ответа на лечение составляет приблизительно 50–53%, тогда как при низкой экспрессии ССР 2-го подтипа лечение оказывается эффективным только в 15–20% случаев [37, 38]. Однако даже при высокой экспрессии ССР 2-го подтипа до 50% пациентов, получающих лечение аналогами соматостатина первого поколения, оказываются резистентными к данной медикаментозной терапии [39]. Одной из причин могут являться точечные генные мутации ССР, способные изменять видовую структуру рецепторного аппарата клеток и, соответственно, их чувствительность к соматостатину [40]. Кроме того, в исследовании Taboada G. и соавт. [41] было предположено, что выявление при иммуногистохимическом исследовании низкого соотношения ССР 2/ССР 5 предсказывает резистентность к терапии аналогами соматостатина первого поколения.

Помимо ССР, гистологическая характеристика соматотропином также определяет чувствительность к аналогам соматостатина. Опухоли, состоящие из плотногранулированных хромофильных (ацидофильных) клеток, преимущественно экспрессируют ССР 2-го подтипа и отличаются наибольшей чувствительностью к аналогам соматостатина первого поколения, тогда как в редкогранулированных и смешанных опухолях гипофиза в большей степени экспрессируются ССР 5-го подтипа, что в силу особенности рецепторного фенотипа объясняет низкую чувствительность к лечению [37]. При сравнении частоты достижения биохимического контроля акромегалии в послеоперационном периоде в зависимости от гистологической характеристики опухоли было показано, что пациенты с плотногранулированными опухолями в 70–90% случаев отвечали на лечение аналогами соматостатина и демонстрировали более выраженное снижение ИФР-1 в сравнении с больными с редкогранулированным типом опухоли по данным иммуногистохимического исследования [37, 42].

На сегодняшний день существуют противоречивые данные относительно прогностической ценности индекса пролиферативной активности Ki-67 и ответа на терапию аналогами соматостатина. В нескольких исследованиях было показано, что высокая пролиферативная активность соматотропином связана с низкой чувствительностью к аналогам соматостатина первого поколения [43, 44], однако данный вопрос остается предметом обсуждений и не позволяет однозначно рекомендовать использование индекса Ki-67 в качестве предиктивного маркера.

В большинстве проведенных исследований эффективность аналогов соматостатина оценивалась в послеоперационном периоде, однако имеются сообщения о пациентах, подвергшихся нейрохирургическому лечению после длительной терапии аналогами соматостатина. В подобных исследованиях гистологический тип резецированной опухоли коррелировал с предоперационным ответом на терапию аналогами соматостатина [42, 45].

Предполагается, что инвазивный рост опухоли, препятствующий возможности ее полной резекции, снижает частоту достижения ремиссии как после нейрохирургического лечения, так и в ответ на терапию аналогами соматостатина. Однако предшествующая лучевая терапия повышает вероятность нормализации ИФР-1 в отдаленном периоде на фоне приема аналогов соматостатина, тогда как влияние на уровень СТГ оказывается незначительным [46].

Наконец, нарушения функции белков, таких как AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein), Zac1 (zinc finger protein), RKIP (phosphorylated Raf-kinase inhibitory protein), E-кадгерин, β -аррестин, участвующих в передаче внутриклеточных сигналов после взаимодействия аналогов соматостатина с ССР, соматические мутации в соматотрофах также могут быть причинами вариабельности ответа на терапию аналогами соматостатина [47]. Зародышевые мутации в гене арильного углеводородного рецептора (AIP) описаны у 15–25% пациентов с семейными изолированными аденомами гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPA(OMIM#102200)) и у 40–50% семей с акромегалией в рамках гомогенных FIPA семей [48–50]. Потеря гетерозиготности в локусе AIP в тканях удаленных аденом демонстрирует, что ген AIP обладает функцией супрессора опухолевого роста [51]. Пациенты с AIP-ассоциированными аденомами гипофиза — чаще молодые мужчины с редкогранулированными соматотропинами или смешанными СТГ-пролактин-секретирующими аденомами гипофиза [52]. Примечательно, что аденомы гипофиза у пациентов с мутацией в гене AIP отличаются более агрессивным характером и плохим ответом на терапию. Интересно, что низкая экспрессия белка AIP не связана с резистентностью к пасиреотиду [37], тогда как аналоги соматостатина неэффективны для достижения биохимического контроля и уменьшения размеров опухоли у пациентов с акромегалией и мутацией в гене AIP [51]. Большинству таких пациентов требуются несколько хирургических вмешательств и комбинация нескольких вариантов лечения.

Наличие белка AIP необходимо для экспрессии еще одного опухолевого супрессора — «белка-регулятора цинкового пальца» (Zac1), проявляющего антипролиферативную активность, индуцируя апоптоз и остановку клеточного цикла. В исследовании Theodoropoulou M. и соавт. [53] в группе больных, получавших в предоперационном периоде лечение аналогами соматостатина, обнаружена прямая взаимосвязь как между нормализацией ИФР-1, так и уменьшением размера опухоли на фоне терапии и экспрессией белка Zac1. Таким образом, низкая экспрессия белков AIP и Zac1 могут рассматриваться в качестве предикторов ответа на терапию аналогами соматостатина.

В качестве другого предиктивного маркера при лечении акромегалии можно рассматривать экспрессию белка межклеточной адгезии E-кадгерина [47]. Проведенные исследования показали, что потеря экспрессии E-кадгерина приводит к изменению морфологии клеток, увеличению инвазивности опухолевой ткани, размера самой опухоли и резистентности к проводимому лечению аналогами соматостатина [54].

Напротив, низкая экспрессия белка β -аррестина и высокое соотношение ССР 2/ β -аррестин коррелируют с чувствительностью соматотропином к длительному лечению аналогами соматостатина у пациентов с акромегалией [31].

К сожалению, большую часть информации об этих факторах можно получить, только исследовав удаленную ткань аденомы гипофиза. Однако не всегда есть возможность получить опухолевую ткань в связи с невозможностью проведения хирургического вмешательства либо категорическим отказом пациента от предложенного нейрохирургического лечения. В подобных случаях возможными предиктивными маркерами эффективности терапии аналогами соматостатина, которые можно оценить у пациентов с акромегалией, не подвергшихся хирургическому лечению, являются пол, возраст, исходные уровни СТГ и ИФР-1, характер сигнала на Т2-взвешенных изображениях при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [39]. В исследовании Gatto F. и соавт. [31] было показано, что более молодые пациенты мужского пола, а также пациенты с исходно более высокими показателями СТГ и ИФР-1 чаще резистентны к терапии аналогами соматостатина.

В ряде исследований было продемонстрировано, что аденомы гипофиза с гипоинтенсивным МР-сигналом на Т2-взвешенных изображениях при электронной микроскопии оказываются обычно плотногранулированными аденомами и отличаются высокой чувствительностью к терапии аналогами соматостатина в отличие от аденом, гиперинтенсивных на Т2-взвешенных изображениях, которые, как правило, являются редкогранулированными и резистентны к терапии [55]. Кроме того, редкогранулированные аденомы гипофиза чаще представлены макроаденомами и могут проявлять более агрессивное течение.

В настоящее время короткий тест с октреотидом, предложенный еще в 1988 г. с целью решения вопроса о количестве подкожных инъекций октреотида короткого действия в сутки, имеет спорное прогностическое значение, однако может быть использован в совокупности с другими предикторами. Снижение ИФР-1 менее чем на 30% от исходного уровня через 3 дня введения октреотида короткого действия подкожно в дозе 100 мкг 3 раза в сутки свидетельствует о резистентности данного пациента к терапии аналогами соматостатина, тогда как снижение уровня ИФР-1 более чем на 60% с высокой вероятностью предсказывает чувствительность больного к данной терапии [56].

СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНАЛОГАМ СОМАТОСТАТИНА

На сегодняшний день существует несколько терапевтических вариантов повышения эффективности терапии аналогами соматостатина (см. рис. 1). Стандартная стартовая доза пролонгированных препаратов октреотида составляет 20 мг 1 раз в 28 дней, ланреотида — 90 мг ежемесячно с возможностью снижения дозы до 60 мг или повышения до 120 мг. При неэффективности терапии через 3–6 мес возможно увеличение дозы октреотида до 3 или 40 мг. В исследовании Colao A. и соавт. [57] увеличение дозы октреотида до 40 мг/28 дней способствовало нормализации уровня ИФР-1 и достижению биохимического контроля заболевания у 35% пациентов с частичной резистентностью к аналогам соматостатина. Эффективность и безопасность сокращения интервала между инъекциями до 21 дня или увеличения дозы октреотида

пролонгированного действия до 60 мг/28 дней была изучена в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании. Применение октреотида ЛАР® в высоких дозах (60 мг/28 дней) способствовало выраженному снижению уровня ИФР-1 в 90% случаев в сравнении с группой пациентов, получавших лечение в дозе 30 мг/21 день ($p < 0,05$) [58]. Таким образом, сокращение интервала между введением препарата отличается меньшей эффективностью в достижении биохимического контроля заболевания в сравнении с увеличением дозы препарата.

Недавнее исследование Giustina A. и соавт. [59] показало, что повышение дозы ланреотида Аутожея® (180 мг/28 дней) и более частый прием препарата (120 мг/21 день) нормализуют уровни ИФР-1 примерно у 30% пациентов с акромегалией, не поддающихся контролю заболевания стандартными дозами. Однако наибольшей эффективностью обладал режим увеличения дозы в сравнении с сокращением интервала между инъекциями.

Таким образом, повышение дозы октреотида пролонгированного действия или уменьшение межинъекционных интервалов при лечении ланреотидом пролонгированного действия может помочь достичь биохимического контроля заболевания. При выраженной резистентности возможна внутригрупповая замена октреотида на ланреотид или пасиреотид «off-label» [60].

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Пасиреотид — мультилигандный аналог природного соматостатина длительного действия, действующий на ССР 1–3-го и ССР 5-го подтипов. В исследованиях *in vitro* было показано, что пасиреотид обладает в 40, 30 и 5 раз более высокой связывающей способностью с ССР 5, ССР 1 и ССР 3 подтипами соответственно в сравнении с октреотидом [61]. Благодаря этому применение пасиреотида может оказаться эффективным у пациентов, резистентных к аналогам соматостатина первого поколения, тогда как чувствительность к препарату коррелирует с экспрессией ССР 5-го подтипа в опухолевых клетках, что было продемонстрировано в работе Iacovazzo D. и соавт. [37] (см. табл. 1).

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании применение пасиреотида в дозе 40 мг/28 дней у пациентов с акромегалией продемонстрировало значительно более высокую эффективность по сравнению с октреотидом пролонгированного действия (20 мг/28 дней) в достижении биохимического контроля заболевания (31,3% против 19,2%, $p = 0,007$), однако оба препарата показали одинаковую эффективность в достижении безопасных уровней СТГ (48,3% в группе пасиреотида и 51,6% при приеме октреотида, $p = 0,002$) [62]. Основным недостатком пасиреотида являются нарушения углеводного обмена, которые наблюдаются в 57–67% случаев [62, 63].

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании с участием 35 пациентов в активной стадии акромегалии, получавших лечение аналогами соматостатина первого поколения, 19 (54%) больных, резистентных к проводимому медикаментозному лечению, достигли нормализации уровней ИФР-1 после перехода на лечение пасиреотидом. Однако у 63% пациентов на фоне лечения пасиреотидом наблюдались нарушения углеводного обмена [64].

Несмотря на удовлетворительную переносимость, назначение пасиреотида при акромегалии ограничено ввиду выраженных нарушений углеводного обмена, требующих подбора рациональной сахароснижающей терапии. Его использование возможно «off-label» в ограниченных случаях в качестве медикаментозной терапии второй линии при полной резистентности к аналогам соматостатина первого поколения [60] (см. рис. 1).

В клинической практике нередки случаи, когда применение аналогов соматостатина в максимальных дозах не позволяет достичь биохимического контроля или проявляется в виде небезопасных побочных эффектов. В подобных ситуациях возможна комбинация одного из препаратов группы аналогов соматостатина с агонистами дофамина «off-label» или с антагонистом рецепторов гормона роста — пэгвисомантом «off-label».

АГОНИСТЫ ДОФАМИНА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Агонисты дофамина — первые лекарственные препараты, которые применяются в лечении больных акромегалией с 1974 г. Несмотря на то что у здоровых людей введение агонистов дофаминовых рецепторов стимулирует выброс СТГ, у пациентов с акромегалией прием данных препаратов сопровождается парадоксальным снижением его секреции. Эффективность данной группы препаратов при лечении акромегалии связывают с экспрессией дофаминовых D_2 -рецепторов в соматотропиномах. В зависимости от действия на дофаминовые D_2 -рецепторы выделяют неселективные — бромкриптин и селективные агонисты — хинаголид и каберголин, отличающиеся большей эффективностью при меньшей кратности приема и большей специфичностью к дофаминовым рецепторам [65].

Согласно литературным данным, монотерапия каберголином позволяет достичь нормализации уровней ИФР-1 лишь у 30% пациентов с акромегалией, тогда как комбинация каберголина с аналогами соматостатина повышает вероятность достижения биохимической ремиссии до 40–50% [66].

Многочисленные исследования показали, что, вопреки имевшемуся ранее представлению, чувствительность к каберголину не зависит от уровня пролактина до начала лечения [67]. Единственным предиктором эффективности терапии агонистами дофамина при акромегалии является исходный уровень ИФР-1, в идеале не превышающий верхнюю границу референсного интервала более чем в полтора раза, что значительно увеличивает шансы достичь ремиссии заболевания на фоне лечения каберголином [7] (см. табл. 1).

Учитывая большую доступность каберголина, в том числе с экономической точки зрения, в сравнении с пэгвисомантом, комбинация каберголина с октреотидом или ланреотидом может быть рассмотрена при выявлении неадекватной чувствительности пациента к аналогам соматостатина (см. рис. 1). Назначение каберголина в качестве монотерапии при акромегалии возможно «off-label» только у пациентов с низкой активностью заболевания или при смешанных СТГ-пролактин-секретирующих аденомах гипофиза со значительным повышением концентрации пролактина и умеренной гиперпродукцией СТГ [68, 69].

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ГОРМОНА РОСТА В ЛЕЧЕНИИ АКРОМЕГАЛИИ

Важной опцией при отсутствии контроля акромегалии является применение пэгвисоманта. Данный препарат представляет собой генно-инженерную модифицированную молекулу человеческого гормона роста и обладает высокой селективностью в отношении рецепторов СТГ, не взаимодействуя с рецепторами других цитокинов, включая пролактин. Подавление биологического действия нативного гормона роста в периферических тканях и органах сопровождается снижением сывороточных концентраций ИФР-1 и других белков, ответственных за СТГ-опосредованное действие [70]. Пэгвисомант позволяет достичь нормализации уровня ИФР-1, по разным данным, у 65–95% пациентов с акромегалией [71–73]. Его эффективность не зависит от экспрессии дофаминовых или соматостатиновых рецепторов в соматотропиноме, следовательно, его применение возможно при резистентности к аналогам соматостатина (см. рис. 1). Однако, в отличие от аналогов соматостатина, пэгвисомант не оказывает положительного влияния на аденому гипофиза, но и не увеличивает достоверно объем опухоли, хотя потенциально может способствовать ее росту, что преимущественно наблюдается у лиц без предшествующей лучевой терапии в анамнезе или после отмены аналогов соматостатина (ребаунд-эффект) [74]. Интересно, что изменение объема опухоли не коррелирует с уровнем ИФР-1 [75].

Эффективность препарата не зависит от предшествующего вида лечения, однако повышается по мере титрации дозы. Стартовая доза и скорость титрации должны быть более высокими у молодых пациентов, у больных сахарным диабетом и лиц с избыточной массой тела [76, 77]. К факторам, ассоциированным с лучшим ответом на лечение пэгвисомантом, относятся мужской пол, низкий индекс массы тела, более низкие значения ИФР-1 на момент постановки диагноза, предшествующая лучевая терапия и отсутствие нарушений углеводного обмена [77, 78] (см. табл. 1). Несмотря на то что пэгвисомант оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен и может быть полезен пациентам с акромегалией и диагностированным ранее сахарным диабетом или нарушением гликемии натощак [79], нормализация уровня ИФР-1 у таких пациентов происходит несколько реже в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена (64% против 75%), в связи с чем необходимо назначение более высоких доз пэгвисоманта для контроля заболевания [80].

Согласно международным консенсусам, пэгвисомант показан в качестве терапии второй или третьей линии и обычно не используется в качестве первичной монотерапии, а только в комбинации с хирургическим, лучевым методами лечения, совместно с аналогами соматостатина или в качестве монотерапии при нечувствительности пациентов или плохой переносимости терапии аналогами соматостатина, либо в случае, если на фоне лечения аналогами соматостатина ухудшается течение сахарного диабета [81–83]. По данным литературы, пэгвисомант значительно (примерно на 75%) снижает уровень ИФР-1 уже через 2 нед терапии и в 85% случаев позволяет достичь нормализации ИФР-1 при правильной титрации дозы [79].

В исследовании Neggers S.J. и соавт. [84] добавление пэгвисоманта к терапии аналогами соматостатина привело к нормализации уровня ИФР-1 у 97% больных акромегалией, резистентных к лечению аналогами соматостатина в максимально разрешенных дозах. Преимуществами подобной комбинации являются возможность снижения дозы одного из препаратов примерно на 50% в сравнении с монотерапией и уменьшение частоты инъекций, что значительно повышает комплаентность пациентов [85]. В работе van der Lely и соавт. [86] были продемонстрированы сходные результаты, доказав, что монотерапия пэгвисомантом эффективна в отношении нормализации ИФР-1 у 88% пациентов, резистентных к аналогам соматостатина. Добавление пэгвисоманта к терапии аналогами соматостатина способствует дальнейшему снижению ИФР-1, а также уменьшает риск увеличения объема опухоли. Кроме того, комбинированная терапия аналогами соматостатина длительного действия и пэгвисомантом в большинстве случаев позволяет нормализовать нарушения углеводного обмена, оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, однако подобная комбинация не зарегистрирована для лечения акромегалии и является назначением «off-label» [76, 84].

На сегодняшний день в литературе имеется ограниченное количество исследований, посвященных изучению комбинации пэгвисоманта с каберголином. Результаты проспективного исследования Higham С.Е. и соавт. [87] показали, что комбинированное использование пэгвисоманта в низких дозах (10 мг/сут) и каберголина (0,5 мг/сут) приводит к нормализации ИФР-1 у 68% пациентов. Лучший ответ на комбинированную терапию наблюдался у лиц женского пола с более низкой массой тела и исходным уровнем ИФР-1, а также более высокими концентрациями пролактина. Интересно, что после отмены каберголина только у 26% больных сохранялся уровень ИФР-1 в пределах референсного интервала, позволяя предположить большую эффективность комбинированной терапии в сравнении с монотерапией любыми из данных препаратов.

Эффективность пэгвисоманта в качестве первичной медикаментозной терапии акромегалии систематически не изучалась. Последние клинические руководства и международные консенсусные соглашения рассматривают возможность назначения пэгвисоманта в качестве препарата первой линии при сочетании акромегалии с синдромом Мак-Кьюна-Олбрайта, но не для лечения акромегалии в целом [81, 82, 88]. Недавнее исследование Tritos N.A. и соавт. [89] было посвящено оценке эффективности пэгвисоманта у пациентов с акромегалией, ранее не получавших какого-либо лечения заболевания, в сравнении с пациентами, которым назначалась монотерапия пэгвисомантом после нейрохирургического вмешательства. Монотерапия пэгвисомантом оказалась одинаково эффективной в отношении нормализации уровней ИФР-1 более чем у 75% пациентов в обеих группах, однако дозы препарата в группе пациентов, которым пэгвисомант назначался в качестве терапии первой линии, были достоверно выше ($p=0,03$). Примечательно, что ни у одного из пациентов, получавших пэгвисомант в качестве монотерапии первой линии, не было зарегистрировано увеличения объема опухоли, однако 35,7%

пациентов из данной группы потребовалось в дальнейшем хирургическое вмешательство в качестве дополнительного лечения. Независимо от того, назначался ли пэгвисомант в качестве метода лечения первой или второй линии, высокий уровень ИФР-1 перед началом лечения и наличие сахарного диабета значительно снижали вероятность достижения биохимической ремиссии заболевания при монотерапии пэгвисомантом, что согласуется с литературными данными [77, 78].

Таким образом, пэгвисомант высокоэффективен в отношении достижения биохимического контроля заболевания, однако его назначение в качестве первичной монотерапии при лечении акромегалии ограничено инструкцией к препарату и считается применением «off-label». Согласно инструкции, пэгвисомант рекомендуется для лечения пациентов с акромегалией в случае отсутствия адекватного ответа на хирургическое лечение и/или лучевую терапию и при отсутствии нормализации концентрации ИФР-1 на фоне терапии аналогами соматостатина или при непереносимости данной группы лекарственных средств.

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АКРОМЕГАЛИИ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Помимо характерных изменений внешности, хроническая избыточная секреция гормона роста сопровождается нарушениями со стороны различных органов и систем, в том числе приводит к значительным метаболическим изменениям. Прямой контринсулярный эффект СТГ усиливает инсулинорезистентность периферических тканей, активирует липолиз, стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени, что вызывает гипергликемию и развитие симптоматического сахарного диабета на фоне акромегалии [90]. Распространенность сахарного диабета при акромегалии, по разным данным, составляет 16–56%, нарушение толерантности к глюкозе встречается в 6–45% случаев, нарушение гликемии натощак — в 7–22% [91]. Нарушения углеводного обмена, так же, как и необходимость введения экзогенного инсулина, быстро исчезают на фоне снижения концентрации СТГ после хирургического вмешательства, тогда как медикаментозная терапия акромегалии оказывает различное влияние на метаболизм глюкозы (табл. 2) [92].

Аналоги соматостатина, с одной стороны, уменьшают инсулинорезистентность, с другой — ухудшают секрецию инсулина, приводя к развитию гипергликемии [93]. В крупном многоцентровом исследовании Ronchi C.L. и соавт. [94] было показано увеличение уровня гликированного гемоглобина на 0,6% через 6 мес от начала лечения аналогами соматостатина первого поколения.

В отличие от аналогов соматостатина первого поколения, пасиреотид (аналог соматостатина второго поколения) подавляет преимущественно секрецию инсулина и инкретинов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, и в меньшей степени влияет на секрецию глюкагона [95]. Подобное объясняется более высокой связывающей способностью пасиреотида с ССР 5-го подтипа, играющими важную роль в регуляции секреции инсулина, и более низким сродством к ССР 2-го подтипа, регулирующим секрецию глюкагона [96]. По данным

Таблица 2. Влияние различных видов терапии акромегалии на углеводный обмен

	Концентрация глюкозы натощак	HbA _{1c}	Функция β-клеток поджелудочной железы	Чувстви- тельность к инсулину	Ссылки
Нейрохирургическое лечение	↓	↓	улучшается	↑	[92]
Аналоги соматостина первого поколения (октреотид, ланретоид)	↔ / ↑	↔ / ↑	↔	↔ / ↓	[100, 101]
Аналог соматостина второго поколения (пасиреотид)*	↑	↑	ухудшается	↓	[64]
Агонисты дофамина*	↔	↔	улучшается	↑	[102, 103]
Антагонист СТГ (пэгвисомант)	↓	↓	улучшается	↑	[104, 105]
Аналоги соматостина первого поколения + пэгвисомант*	↓	↓	улучшается	↔ / ↑	[106, 107]

Примечание: *«off-label» в Российской Федерации

Hannon A.M. и соавт. [97], частота развития нарушений углеводного обмена на фоне лечения пасиреотидом составляет 65–71%.

В случае развития резистентности к аналогам соматостина переход на монотерапию пэгвисомантом улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает концентрацию глюкозы натощак примерно на 50%, уровень гликированного гемоглобина и индекс НОМА-I у больных акромегалией с ранними нарушениями углеводного обмена и сахарным диабетом [98]. Благодаря улучшению гликемического профиля на фоне терапии пэгвисомантом значительно снижается потребность в сахароснижающих препаратах [99]. В исследовании Higham С.Е. и соавт. [71] перевод пациентов с наличием или отсутствием нарушений углеводного обмена с терапии аналогами соматостина на пэгвисомант сопровождался снижением уровня гликированного гемоглобина и глюкозы натощак. Положительное влияние пэгвисоманта на углеводный обмен также сохраняется в комбинации с аналогами соматостина, однако в России данная комбинация является назначением «off-label» [84].

Таким образом, нормализация уровня СТГ улучшает углеводный обмен и увеличивает чувствительность к инсулину вне зависимости от вида используемой терапии в лечении. Лечение акромегалии аналогами соматостина оказывает негативное влияние на углеводный обмен и нередко требует подбора рациональной сахароснижающей терапии. Напротив, антагонист рецептора гормона роста (пэгвисомант) улучшает показатели углеводного обмена и может быть рекомендован пациентам с нарушениями углеводного обмена и/или декомпенсацией углеводного обмена на фоне лечения аналогами соматостина в качестве альтернативной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема резистентности к терапии у пациентов с акромегалией является достаточно распространенной в клинической практике и требует персонализированного подхода с учетом различных клинко-морфологи-

ческих, молекулярно-генетических и лабораторных предикторов чувствительности к выбору метода лечения. На сегодняшний день аналоги соматостина первого поколения в большинстве случаев являются препаратами первой линии в медикаментозном лечении акромегалии, однако до 50% пациентов не достигают биохимической ремиссии на фоне терапии. Одним из возможных путей преодоления резистентности является увеличение дозы октреотида или уменьшение межинъекционных интервалов при лечении ланретоидом, а также внутривенная замена октреотида на ланретоид. Благодаря созданию и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в первую очередь антагониста рецептора гормона роста — пэгвисоманта, значительно расширились возможности и эффективность лечения пациентов с акромегалией, резистентных к аналогам соматостина. В случаях выраженной резистентности или плохой переносимости аналогов соматостина для достижения нормализации уровня ИФР-1 показано добавление пэгвисоманта. Необходимо дальнейшее изучение возможности применения пэгвисоманта в качестве терапии первой линии и проведение дополнительных проспективных исследований.

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. Голоунина О.О. — концепция, дизайн статьи, анализ научной литературы, написание основного текста статьи; Дзеранова Л.К. — концепция, дизайн статьи, редактирование текста рукописи; Пигарова Е.А. — концепция, дизайн статьи, редактирование текста рукописи; Белая Ж.Е. — концепция, дизайн статьи, редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 93-103. [Belaya ZE, Golounina OO, Rozhinskaya LY, et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93-103. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl10333>.
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(3):181-190. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>
- Gatto F, Trifiro G, Lapi F, et al. Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. *Endocrine*. 2018;61(3):533-541. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1630-4>
- 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>
- Kasuki L, Antunes X, Lambach EB, Gadelha MR. Acromegaly: Update on Management and Long-Term Morbidities. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):475-486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2020.05.007>
- Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 4-18. [Dedov II, Molitvoslova NN, Rozhinskaya LI, Melnichenko GA. Russian Association of Endocrinologists National Practice Guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4-18. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>
- Babu H, Ortega A, Nuno M, et al. Long-Term Endocrine Outcomes Following Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Acromegaly and Associated Prognostic Factors. *Neurosurgery*. 2017;81(2):357-366. doi: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx020>
- Anik I, Cabuk B, Gokbel A, et al. Endoscopic Transsphenoidal Approach for Acromegaly with Remission Rates in 401 Patients: 2010 Consensus Criteria. *World Neurosurgery*. 2017;108:278-290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.182>
- Mortini P, Barzaghi LR, Albano L, et al. Microsurgical therapy of pituitary adenomas. *Endocrine*. 2018;59(1):72-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1458-3>
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019;33(2):101264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
- Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2019;84(3):717-725. doi: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy178>
- Abu Dabrh AM, Asi N, Farah WH, et al. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice*. 2015;21(8):943-956. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14574.OR>
- Chanson P, Brue T, Delemer B, et al. Pegvisomant treatment in patients with acromegaly in clinical practice: The French ACROSTUDY. *Annales d'Endocrinologie* 2015;76(6):664-670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.10.003>
- Burness CB, Dhillon S, Keam SJ. Lanreotide autogel(®): a review of its use in the treatment of patients with acromegaly. *Drugs*. 2014;74(14):1673-1691. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0283-8>
- Paragliola RM, Salvatori R. Novel Somatostatin Receptor Ligands Therapies for Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:78. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00078>
- Marina D, Burman P, Klose M, et al. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues — Observations in two patients with acromegaly and severe headache. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(5):262-267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.003>
- Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4465-4473. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0260>
- Espinosa-de-los-Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, et al. Octreotide LAR treatment of acromegaly in «real life»: long-term outcome at a tertiary care center. *Pituitary*. 2015;18(3):290-296. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0570-0>
- Shimatsu A, Teramoto A, Hizuka N, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism. *Endocr J*. 2013;60(5):651-663. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0417>
- Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Тишенина Р.С. Эффективность аналога соматостатина длительного действия октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 46. — №3. — С. 10-14. [Dreval AV, Pokramovich YG, Tishenina RS. The effectiveness of octreotide-depo, a long-acting somatostatin analog for the treatment of the patients with active phase of acromegalia. *Problems of Endocrinology*. 2014;46(3):10-14. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460310-14>
- Gatto F, Campana C, Cocchiara F, et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):365-381. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09506-y>
- Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: From signaling to clinical practice. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2013;34(3):228-252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.005>
- Kurosaki M, Saegert W, Abe T, Lüdecke DK. Expression of vascular endothelial growth factor in growth hormone-secreting pituitary adenomas: special reference to the octreotide treatment. *Neurol Res*. 2008;30(5):518-522. doi: <https://doi.org/10.1179/174313208X289499>
- Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*. 2012;7(5):e36411. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036411>
- Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary* 2016;19(2):210-221. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0677-y>
- Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247-271. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0002>
- Besser GM, Burman P, Daly AF. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(2):187-193. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01968>
- Casirini APM, Pinto EM, Jallad RS, et al. Dissociation between tumor shrinkage and hormonal response during somatostatin analog treatment in an acromegalic patient: Preferential expression of somatostatin receptor subtype 3. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(9):826-830. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347378>
- Cuevas-Ramos D, Flaseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *Journal of Molecular Endocrinology* 2014;52(3):223-240. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-14-0011>
- Gatto F, Biermasz NR, Feelders RA, et al. Low beta-arrestin expression correlates with the responsiveness to long-term somatostatin analog treatment in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174(5):651-662. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0391>
- Remes SM, Leijon HL, Vesterinen TJ, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptor subtypes in a panel of neuroendocrine neoplasias. *J Histochem Cytochem* 2019;67(10):735-743. doi: <https://doi.org/10.1369/0022155419856900>
- Tulipano G, Bonfanti C, Milani G, et al. Differential Inhibition of Growth Hormone Secretion by Analogs Selective for Somatostatin Receptor Subtypes 2 and 5 in Human Growth-Hormone-Secreting Adenoma Cells in vitro. *Neuroendocrinology*. 2001;73(5):344-351. doi: <https://doi.org/10.1159/000054651>
- Hofland LJ, Lamberts SWJ. The Pathophysiological Consequences of Somatostatin Receptor Internalization and Resistance. *Endocrine Reviews*. 2003;24(1):28-47. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2000-0001>

35. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, et al. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary* 2017;20(1):100-108. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0>
36. Chineseu L, Vasiljevic A, Jouanneau E, et al. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies. *Human Pathology*. 2014;45(1):71-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.08.007>
37. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):241-250. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0832>
38. Venegas-Moreno E, Vazquez-Borrego MC, Dios E, et al. Association between dopamine and somatostatin receptor expression and pharmacological response to somatostatin analogues in acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2018;22(3):1640-1649. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13440>
39. Paragliola RM, Corsello SM, Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary*. 2017;20(1):109-115. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0768-4>
40. Ramos-Leví AM, Bernabeu I, Sampedro-Núñez M, Marazuela M. Genetic Predictors of Response to Different Medical Therapies in Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:85-114. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.10.016>
41. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1–5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(3):295-303. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0562>
42. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, et al. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly: Granulation in somatotroph adenomas. *Clinical Endocrinology* 2012;76(1):96-102. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04163.x>
43. Gil J, Marqués-Pamies M, Jordà M, et al. Molecular determinants of enhanced response to somatostatin receptor ligands after debulking in large GH producing adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14339>
44. Kasuki L, Wildemberg LEA, Neto LV, et al. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. *European Journal of Endocrinology*. 2013;169(2):217-223. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0349>
45. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, et al. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):491-499. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0864>
46. Sherlock M, Fernandez-Rodriguez E, Alonso AA, et al. Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1255-1263. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1420>
47. Пржиялковская Е.Г., Османова П.О., Мамедова Е.О., и др. Прогностические биомаркеры в лечении акромегалии: обзор литературы // *Вестник РАМН*. — 2019. — Т. 74. — №6. — С. 430-440. [Przhiyalkovskaya EG, Osmanova PO, Mamedova EO, et al. Predictive biomarkers in the treatment of acromegaly: a review of the literature. *Annals RAMS*. 2019;74(6):430-440. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1181>
48. Bilbao Garay I, Daly AF, Egaña Zunzunegi N, Beckers A. Pituitary Disease in AIP Mutation-Positive Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA): A Kindred-Based Overview. *J Clin Med*. 2020;9(6):2003. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9062003>
49. Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2016;30:31-37-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.08.002>
50. Daly AF, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.002>
51. Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №4. — С. 51-59. [Mamedova EO, Przhiyalkovskaya EG, Pigarova EA, et al. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Probl Endocrinol*. 2014;60(4):51-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460438-46>
52. Tuominen I, Heliövaara E, Raitila A, et al. AIP inactivation leads to pituitary tumorigenesis through defective Gai-cAMP signaling. *Oncogene*. 2015;34(9):1174-1184. doi: <https://doi.org/10.1038/ncr.2014.50>
53. Theodoropoulou M, Stalla GK, Spengler D. ZAC1 target genes and pituitary tumorigenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010;326(1-2):60-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.01.033>
54. Venegas-Moreno E, Flores-Martinez A, Dios E, et al. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2019;23(5):3088-3096. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13851>
55. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocrine-Related Cancer*. 2016;23(11):871-881. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0356>
56. Пронин В.С. *Диагностические и прогностические факторы, определяющие особенности клинического течения и тактику лечения акромегалии*: Дис. ... докт. мед. наук. — Москва; 2011. [Pronin VS. *Diagnosticheskie i prognosticheskie faktory, opredelyayushchie osobennosti klinicheskogo techeniya i taktiku lecheniya akromegalii*. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)].
57. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(5):579-587. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0383>
58. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):331-338. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0372>
59. Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, et al. High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2454-2464. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00142>
60. Grasso LFS, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Somatostatin analogs, cabergoline and pegvisomant: comparing the efficacy of medical treatment for acromegaly. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2017;12(1):73-85. doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2016.1222899>
61. Gatto F, Arvigo M, Amariù J, et al. Cell specific interaction of pasireotide: review of preclinical studies in somatotroph and corticotroph pituitary cells. *Pituitary*. 2019;22(1):89-99. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0926-y>
62. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791-799. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>
63. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):875-884. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X)
64. Shimon I, Adnan Z, Gorshtein A, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study. *Endocrine*. 2018;62(2):448-455. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1690-5>
65. Chanson P. Medical Treatment of Acromegaly with Dopamine Agonists or Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):50-58. doi: <https://doi.org/10.1159/000377704>
66. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):121-128. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0782-6>
67. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1327-1335. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
68. Giraldi EA, Ioachimescu AG. The Role of Dopamine Agonists in Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):453-474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.006>

69. Sahin S, Fidan MC, Korkmaz OP, et al. Effectiveness of Cabergoline Treatment in Patients with Acromegaly Uncontrolled with SSAs: Experience of a Single Tertiary Center. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;1274-1276. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1274-1276>
70. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev*. 2002;23(5):623-646. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2001-0022>
71. Higham CE, Chung TT, Lawrance J, et al. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. *Clinical Endocrinology*. 2009;71(1):86-91. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03469.x>
72. Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):419-427. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0616>
73. Yamaguchi H, Shimatsu A, Okayama A, Sato T. Long-term safety and treatment outcomes of pegvisomant in Japanese patients with acromegaly: results from the post-marketing surveillance. *Endocr J*. 2020;67(2):201-210. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0266>
74. Giustina A. Optimal use of pegvisomant in acromegaly: are we getting there? *Endocrine*. 2015;48(1):3-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0462-0>
75. van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1589-1597. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2508>
76. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(3):467-477. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02112>
77. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, Body Weight, Disease Activity, and Previous Radiotherapy Influence the Response to Pegvisomant. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):190-195. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1412>
78. Sievers C, Baur DM, Schwanke A, et al. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary*. 2015;18(6):916-923. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0673-2>
79. Colao A, Arnaldi G, Beck-Peccoz P, et al. Pegvisomant in acromegaly: Why, when, how. *J Endocrinol Invest* 2007;30(8):693-699. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347452>
80. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(1):59-68. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0438>
81. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Endocrine Society 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>
82. Giustina A, Ambrosio MR, Beck Peccoz P, et al. Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(10):1017-1030. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0146-x>
83. Neggers SJ, van der Lely AJ. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(3):129-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2011.03.004>
84. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FWM, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3644-3652. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2032>
85. Ma L, Luo D, Yang T, et al. Combined therapy of somatostatin analogues with pegvisomant for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of prospective studies. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):126. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0545-2>
86. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001;358(9295):1754-1759. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06844-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06844-1)
87. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, et al. Effective Combination Treatment with Cabergoline and Low-Dose Pegvisomant in Active Acromegaly: A Prospective Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(4):1187-1193. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2603>
88. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243-248. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>
89. Tritos NA, Chanson P, Jimenez C, et al. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(2):213-220. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0697>
90. Мачехина Л.В., Шестакова Е.А., Белая Ж.Е., и др. Особенности углеводного обмена и секреции гормонов инкретинового ряда у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 4. — С. 249-256. [Machekhina LV, Shestakova EA, Belaya ZhE, et al. Features of carbohydrate metabolism and incretin secretion in patients with Cushing's disease and acromegaly. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):249-256. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8762>
91. 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>
92. Briet C, Ilie MD, Kuhn E, et al. Changes in metabolic parameters and cardiovascular risk factors after therapeutic control of acromegaly vary with the treatment modality. Data from the Bicêtre cohort, and review of the literature. *Endocrine*. 2019;63(2):348-360. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1797-8>
93. Colao A, Auriemma RS, Savastano S, et al. Glucose Tolerance and Somatostatin Analog Treatment in Acromegaly: A 12-Month Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2907-2914. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2627>
94. Ronchi CL, Orsi E, Giavoli C, et al. Evaluation of insulin resistance in acromegalic patients before and after treatment with somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(6):533-538. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345216>
95. Barbot M, Regazzo D, Mondin A, et al. Is pasireotide-induced diabetes mellitus predictable? A pilot study on the effect of a single dose of pasireotide on glucose homeostasis. *Pituitary* 2020;23(5):534-542. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01055-x>
96. Singh V, Brendel MD, Zacharias S, et al. Characterization of somatostatin receptor subtype-specific regulation of insulin and glucagon secretion: an in vitro study on isolated human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):673-680. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1578>
97. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients with Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0838-7>
98. Ghigo E, Biller BMK, Colao A, et al. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest* 2009;32(11):924-933. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345774>
99. Дзеранова Л.К., Поваляева А.А., Романова А.А., и др. Пэгвисомант и современные подходы к медикаментозному лечению акромегалии (обзор литературы и описание клинического случая) // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т. 16. — №4. — С. 73-79. [Dzeranova LK, Povaliaeva AA, Romanova AA, et al. Pegvisomant and current approaches to the medical treatment of acromegaly (literature review and case report). *Obes Metabol*. 2020;16(4):73-79. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12207>
100. Cozzolino A, Feola T, Simonelli I, et al. Somatostatin Analogs and Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2089-2099. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02566>
101. Shen M, Wang M, He W, et al. Impact of Long-Acting Somatostatin Analogues on Glucose Metabolism in Acromegaly: A Hospital-Based Study. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3015854>
102. Ferrau F, Albani A, Ciresi A, et al. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:358. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00358>
103. Vila G, Jørgensen JOL, Luger A, Stalla GK. Insulin Resistance in Patients with Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:509. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00509>

104. Brue T, Lindberg A, Jan van der Lely A, et al. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from a study. *Endocrine* 2019;63(3):563-572. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1792-0>
105. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, et al. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(7):2892-2902. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-02281>
106. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine* 2016;52(2):206-213. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0810-8>
107. De Marinis L, Bianchi A, Fusco A, et al. Long-term effects of the combination of pegvisomant with somatostatin analogs (SSA) on glucose homeostasis in non-diabetic patients with active acromegaly partially resistant to SSA. *Pituitary* 2007;10(3):227-232. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0037-7>
108. Corica G, Ceraudo M, Campana C, et al. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:379-391. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S183360>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Голоунина Ольга Олеговна**, студент [**Olga O. Golounina**, student; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

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

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

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Голоунина О.О., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 150-162. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12710>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golounina OO, Dzeranova LK, Pigarova EA, Belaya ZE. Resistance to drug treatment of acromegaly and ways to overcome it. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):150-162. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12710>

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ДЕТСТВА



© Т.В. Чубаров*, А.В. Бессонова, О.А. Жданова, А.И. Артющенко, О.Г. Шаршова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Ожирение — важная проблема, остро стоящая перед здравоохранением многих стран. Заболеваемость ожирением среди детского населения неуклонно растет, в том числе в Российской Федерации. Формирование этого заболевания часто происходит в детском возрасте, а иногда истоки ожирения закладываются пренатально. Существует ряд эндогенных и экзогенных факторов, непосредственно играющих роль в развитии ожирения. К ним можно отнести наследственность, социально-экономический статус семьи, факторы, реализующиеся во время беременности и родов, — прибавку массы тела, прием антибактериальных препаратов и гипергликемию во время беременности у матери, способ родоразрешения, характер вскармливания и сроки введения прикорма, избыточное потребление калорий с пищей, нарушение режима дня и недостаток сна, пропуск приемов пищи, использование гаджетов и связанные с этим гиподинамию и избыточное потребление пищи, маркетинг высококалорийных пищевых продуктов и другие. Для каждого возрастного периода можно выделить преобладающие факторы риска. Изучение и раннее выявление факторов риска с учетом возраста ребенка необходимо для своевременной профилактики и информирования родителей и детей о возможных причинах и последствиях ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; подростки; ожирение; факторы риска.

RISK FACTORS FOR OBESITY DEVELOPMENT IN DIFFERENT PERIODS OF CHILDHOOD

© Timofey V. Chubarov*, Anna V. Bessonova, Olga A. Zhdanova, Anna I. Artyushchenko, Olga G. Sharshova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Obesity is an important health problem in many countries. Obesity among the child population is growing steadily, including the Russian Federation. Development of this disease often occurs in childhood and sometimes the origin of obesity goes back to prenatal period. There are a number of endogenous and exogenous factors than play an important role in development of obesity. These are heredity, socioeconomic status of the family, factors which are revealed during pregnancy and child delivery — weight gain, administration of antibacterial drugs and hyperglycemia in mother during her pregnancy, mode of delivery, feeding type and time of complementary food introduction, excessive consumption of calories with food, improper daily routine and lack of sleep, skipping meals, use of gadgets and associated physical inactivity and excessive food intake, marketing of high-calorie foods and others. Prevailing risk factors can be identified for each age period. Study and early identification of risk factors taking into account age of a child is necessary to take timely prevention measures and inform parents and their children about possible reasons and consequences of obesity.

KEYWORDS: children; adolescents; obesity; risk factors.

Ожирение — гетерогенное хроническое и неуклонно прогрессирующее заболевание, связанное с избыточным отложением жировой ткани, сопровождающееся многочисленными метаболическими и нейрогуморальными расстройствами. В мире ожирением страдают около 312 млн чел., избыточным весом — 1,7 млрд чел. Значительную долю в этой цифре занимает детское ожирение. По данным ВОЗ, на 2016 г. около 41 млн детей до 5 лет имели избыточную массу тела и ожирение [1]. Установлено, что на лечение ожирения и ассоциированных с ним патологий приходится около 70% общих затрат на здравоохранение [2]. В период с 2000 по 2013 гг. количество детей с избыточным весом во всем мире увеличилось с 32 млн до 42 млн [3]. По данным некоторых исследователей [4], количество детей с ожирением во всем мире увеличилось восьмикратно в период с 1975 по 2016 гг. Каждый третий ребенок в США имеет избыточный вес или ожирение [5],

а средний вес увеличился более чем на 5 кг за три десятилетия [6]. Аналогичная тенденция наблюдается и в России. На 2015 г. численность подростков с диагностированным ожирением была на 9% больше, чем взрослых. По данным Росстата, заболеваемость ожирением среди детей 0–14 лет в 2017 г. составила 90,8 тыс. чел., в 2018 г. — 97,1 тыс. чел., среди детей 15–17 лет в 2017 г. — 29,7 тыс. чел., в 2018 г. — 32,2 тыс. чел. [7].

Это системное заболевание не только является косметической проблемой и отягощает качество жизни ребенка, но и играет немалую роль в патогенезе таких коморбидных заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, онкологические заболевания и т.д. Кроме того, ожирение может являться причиной развития опорно-двигательных нарушений, ночного апноэ, депрессии и расстройств поведения,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



нарушения полового созревания и репродуктивной функции.

Эпидемия детского ожирения продолжает набирать обороты и остается важной проблемой в сфере здравоохранения и экономики. Так, истоки ожирения закладываются в детском возрасте, а иногда и пренатально. Врачи и ученые продолжают заниматься проблемой профилактики ожирения для того, чтобы препятствовать существующим темпам роста глобального ожирения. Воздействуя на возможные факторы риска, реализуемые в детском возрасте, возможно предотвращение развития заболевания и его осложнений.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Для основного поиска источников использовали интернет-ресурс PubMed, а также базу данных ELIBRARY. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. Этапы и ключевые слова поиска: 1-й этап: obesity, overweight, childhood, 2-й этап: obesity risk factors, prenatal period and obesity, gestational weight, 3-й этап: birth weight, breast feeding; 4-й этап: sleep duration and obesity, food marketing, sugar-sweetened beverages.

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Множество публикаций посвящено связи развития ожирения у ребенка и социально-экономического статуса семьи. Данная проблема находится на стыке воздействия социальной сферы, здравоохранения и экономики. Согласно данным A. Spinelli и соавт., по результатам обследования 636 933 детей из 21 страны, тяжелое ожирение чаще встречалось у детей, матери которых имели низкий или средний уровень образования [8].

S. Weihrauch-Blüher в своей работе показывает, что ожирение более распространено среди групп населения с низкими доходами [9]. Это можно обосновать недостаточной информированностью родителей об ожирении и его причинах, недоступностью качественных продуктов питания и занятий спортом, более частым употреблением продуктов быстрого приготовления. Во многих странах данный фактор связывают и с уменьшением доступа к услугам здравоохранения.

Продолжает обсуждаться вклад наследственности в формирование экзогенно-конституционального ожирения. По многочисленным данным, имеет значение нутритивный статус родителей. Неоднократно подтверждено, что у родителей с ожирением дети чаще имели высокий индекс массы тела (ИМТ) [9, 10]. Ожирение у одного из родителей увеличивает риск ожирения у ребенка в 2–3 раза, а если ожирением страдают оба родителя, то риск возрастает до 15 раз [9]. Это, вероятно, обусловлено не только генетической детерминированностью, но и сформированными в семье пищевыми привычками и укладом жизни.

Многие факторы риска развития ожирения реализуются уже во время беременности.

По данным исследования Joanna Baran и соавт., в котором приняли участие 749 матерей и детей в возрасте от 4 до 15 лет, возраст матери не был связан с ИМТ ребенка. С избытком массы тела и ожирением у детей была

ассоциирована патологическая прибавка в весе во время беременности [11].

Этот вывод подтвержден и результатами ретроспективного когортного исследования Whitaker с участием 8494 детей. У беременных женщин с высоким ИМТ во время беременности дети в возрасте от 2 до 4 лет имели избыток массы тела и ожирение в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения. К 4 годам 24,1% этих детей страдали ожирением по сравнению с 9,0% детей, матери которых имели нормальный вес [12]. В этом контексте продолжают вызывать научный интерес пренатальное программирование ожирения и эпигенетические механизмы его развития.

Неоднократно доказано, что наличие у матери гипергликемии и гестационного сахарного диабета приводит к макросомии при рождении и избыточному набору веса в дальнейшем [13], а также ассоциировано с развитием ожирения даже среди рожденных с нормальным весом детей [14, 15].

Согласно исследованию N.T. Mueller и соавт., развитие ожирения может быть ассоциировано с рождением ребенка при помощи кесарева сечения. Так, вероятность избыточного веса или ожирения в детстве была наиболее высокой среди детей, рожденных путем кесарева сечения от матерей с ожирением, затем у детей, рожденных путем кесарева сечения от матерей с избыточным весом, и детей, рожденных в результате естественных родов от матерей с ожирением. Наименьший риск отмечался в группе детей, рожденных естественным путем от матерей с нормальным весом [16]. По данным J. Blustein и соавт., к 11 годам у детей, родившихся в результате кесарева сечения, вероятность избыточного веса или ожирения была в 1,83 раза выше по сравнению с детьми, рожденными естественным путем [17].

Вызывает интерес вопрос о связи микробиоты кишечника ребенка, формирующейся после вагинальных родов или кесарева сечения, с развитием ожирения. Согласно исследованию Singh и соавт., при естественных родах от матерей с повышенным ИМТ у ребенка формировался более разнообразный микробиом, а также имела место высокая концентрация *Bacteroides fragilis*, по сравнению с детьми, рожденными от матерей с нормальной массой тела либо путем оперативного вмешательства [18]. По данным Carl Vael и соавт., высокая концентрация *B. fragilis* в кишечнике у младенцев была ассоциирована с риском развития ожирения в дальнейшем [19].

Некоторыми авторами отмечена связь приема антибактериальных препаратов беременной женщиной с формированием ожирения у ребенка [20]. Риск ожирения был выше на 84% у детей, матери которых принимали антибактериальные препараты во II или III триместре беременности [21]. Однако, по данным William J. Heerman и соавт., на основании исследования 53 320 пар мать–ребенок не было обнаружено связи приема антибиотиков матерью с ИМТ среди детей в возрасте 5 лет [22]. Исследование Tine Jess и соавт. показало отсутствие связи между пренатальным воздействием антибиотиков узкого спектра действия и развитием ожирения, применение антибиотиков широкого спектра (амоксциллин, ампициллин) также не было ассоциировано с ожирением в возрасте 11 лет, но повышало шансы развития избыточной массы тела в возрасте 7 лет [23].

ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ И РАННЕГО ВОЗРАСТА

Распространенность ожирения выше среди детей, родившихся с высокой массой тела, что было доказано неоднократно [24–26]. В работе Joanna Baran и соавт. отмечалась связь массы тела при рождении с ИМТ, но не было обнаружено значительных различий в массе тела при рождении между детьми с избыточной массой тела или ожирением и детьми с нормальной массой тела [27]. Дети, которые были рождены недоношенными, также имели более высокие шансы развития ожирения по сравнению с доношенными новорожденными [28].

Не вызывает сомнений связь вида вскармливания и ИМТ ребенка. Вероятность развития ожирения выше у детей на искусственном вскармливании или получавших грудное молоко в течение короткого времени [29] по сравнению с детьми, которых кормили грудью не менее 6 мес [27]. Напротив, грудное вскармливание более 6 мес было связано со снижением риска избыточной массы тела у детей в возрасте 2 лет [30]. Частое следствие нерационального искусственного вскармливания — высокое потребление белка в течение первых двух лет жизни, согласно Haschke и соавт., приводило к повышению ИМТ в 9 лет и в зрелом возрасте [30, 31]. Vinke и соавт. заявляют, что грудное вскармливание, помимо снижения риска развития ожирения, формирует здоровое пищевое поведение и режим питания в дальнейшем. Дети, получавшие грудное молоко, реже употребляли сахаросодержащие напитки в возрасте 5 лет [32].

Ряд авторов сообщают о связи сроков введения прикорма и развития ожирения. Позднее введение прикорма (в возрасте ≥ 7 мес) в исследовании S. Paroutso и соавт. [33] было связано с увеличением распространенности избыточного веса и ожирения среди детей на грудном вскармливании. Реже всего развивалось ожирение у детей, получивших прикорм после 6 месяцев исключительно грудного вскармливания и продолжающих получать грудное молоко в течение первого года жизни. Имеются и противоположные данные, так, в работе S. Bell и соавт. возраст введения прикорма не был связан с риском избыточного веса или ожирения в возрасте от 24 до 36 мес [34].

ДОШКОЛЬНЫЙ И ШКОЛЬНЫЙ ВОЗРАСТ

Исследователи сходятся во мнении, что недостаточное время сна отрицательно влияет на нутритивный статус ребенка в любом возрасте. Сон менее 12 ч у младенцев является фактором риска избыточного веса и ожирения в дошкольном возрасте [35]. Продолжительность сна обратно пропорциональна ИМТ и процентному содержанию жира в организме [36]. Короткий сон в возрасте 10–13 лет увеличивал вероятность развития ожирения или избыточного веса в 1,6 раза в возрасте 16–19 лет [37].

В исследовании 6324 детей из Австралии в возрасте 7–15 лет мальчики, спящие менее 8 ч, имели избыточный вес в 3,1 раза чаще, чем те, кто спал 10 ч или более. Интересно, что среди девочек не отмечалось связи между продолжительностью сна и избытком массы тела [38]. Среди чилийских дошкольников с наименьшей продолжительностью сна (менее 10 ч) были зарегистрированы

значительно более высокие индексы массы тела по сравнению со сверстниками, спящими достаточно [39]. Недостаток сна влияет на нейроэндокринные функции и метаболизм глюкозы как у детей, так и у взрослых. Недостаток сна приводит к снижению толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, повышению концентрации грелина и снижению уровня лептина в крови, что формирует чувство голода и повышает аппетит [40, 41].

С развитием ожирения также ассоциировано чрезмерное время просмотра телепередач и использования гаджетов, что показывает большое количество исследований и метаобзоров [42–44]. Это связано как с уменьшением физической активности и сидячим образом жизни, так и с употреблением фастфуда и снеков во время просмотра, воздействием рекламы высококалорийных продуктов, а также с более поздним засыпанием и меньшей продолжительностью сна. При сокращении времени использования компьютера и телевизора удалось снизить ИМТ среди детей с избытком массы тела за счет уменьшения потребляемых калорий [45].

При изучении телевизионной рекламы пищевых продуктов в Кыргызской республике чаще всего среди продуктов питания рекламировались сахаросодержащие газированные напитки (49,7%), а также соки (18,3%), соленые закуски (17,0%), шоколад и кондитерские изделия (7,2%), молочные напитки (7,2%), овощи и фрукты среди рекламируемых товаров представлены не были [46]. При исследовании рекламы на российском телевидении в 2017 г. среди всех возможных товаров наиболее часто рекламировались еда и напитки (19,2%), на детских каналах преобладала реклама йогуртов, кисломолочных напитков, шоколада и кондитерских изделий [47]. После просмотра рекламы пищевой продукции дети ели больше во время перекуса, что увеличивало ежедневный рацион на 194 кДж [48].

В современных экономических условиях одним из основополагающих факторов распространения ожирения является избыточное употребление калорий. Среди 2032 детей из Южного Китая 21,6% употребляли более 120 мл сахаросодержащих напитков в день. Индекс массы тела и уровень триглицеридов в крови у этих детей были достоверно выше по сравнению с группой контроля [49]. Употребление сока детьми влияет на ИМТ в возрасте 2–4 лет [50]. Употребление фруктового сока может расцениваться родителями и детьми как здоровая привычка, однако высокое содержание простых углеводов и низкое содержание клетчатки приводит к профициту калорий и патологическому набору массы тела. По результатам анкетирования 761 подростка Свердловской области, дети с избытком массы тела имели меньшую физическую активность, чаще пропускали завтрак и реже употребляли овощи и фрукты, чем их сверстники с нормальной массой тела [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ожирения среди детского и подросткового населения неуклонно растет, и здравоохранение многих стран расходует большие ресурсы для лечения последствий этого заболевания. В настоящее время остро стоит вопрос профилактики развития избыточного веса и ожирения в разные возрастные периоды. Данная



Рисунок 1. Факторы риска ожирения в дошкольном и школьном возрасте.

проблема осложняется тем, что многие факторы риска развития ожирения находятся в тесной связи с социальными и экономическими проблемами общества, такими как бедность и низкий уровень образования, которые невозможно решить одними лишь силами здравоохранения.

В различные периоды детства на первое место выходят разные факторы риска. Еще пренатально на нутритивный статус в дальнейшем влияют наличие ожирения у родителей, уровень их доходов и образования, прибавка массы тела, прием антибактериальных препаратов и гипергликемия во время беременности у матери, способ родоразрешения. В периоде новорожденности и раннего возраста более значимыми становятся особенности вскармливания и питания ребенка, в более старшем возрасте — физическая активность, сон, высококалорийные перекусы и избыточный прием пищи при просмотре телепередач и использовании гаджетов, а также под воздействием рекламы пищевых продуктов (рис. 1).

Можно предположить взаимное влияние некоторых факторов риска, например, ребенок, который много времени проводит за просмотром видеоконтента или компьютерными играми, будет позднее ложиться спать и меньше двигаться в течение дня. Такие факторы, как не-

рациональное вскармливание и питание ребенка в грудном возрасте, недостаток сна и физической активности, чрезмерное время использование гаджетов и употребление сахаросодержащих напитков, можно нивелировать при достаточном информировании родителей и детей о возможных последствиях ожирения.

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. Чубаров Т.В. — концепция статьи, поиск литературных данных, написание статьи; Бессонова А.В. — написание статьи, поиск литературных данных; Жданова О.А. — написание статьи, интерпретация литературных данных; Артюшенко А.И. — написание статьи, поиск литературных данных; Шаршова О.Г. — написание статьи, интерпретация литературных данных. 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

- World Health Organization. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Дедов И.И. Персонализированная эндокринология в клинических примерах / Под ред. И.И. Дедова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 85 с. [Dedov II. *Personalizirovannaya endokrinologiya v klinicheskikh primerakh*. / Ed. by II Dedov. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 85 p. (In Russ.)].
- World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_overweight/en
- Di Cesare M, Soric M, Bovet P, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019;17(1):212. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
- Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251-265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
- Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510-2520. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61746-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61746-3)
- Статистический сборник «Здравоохранение в России — 2019» [Интернет]. Доступно по ссылке: http://gks.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm [Statisticheskii sbornik «Zdravookhranenie v Rossii — 2019» (In Russ.) [Internet]. Available from: http://gks.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm]
- Spinelli A, Buoncrisiano M, Kovacs VA, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019;12(2):244-258. doi: <https://doi.org/10.1159/000500436>
- Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep*. 2018;7(4):254-259. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0320-0>. PMID: 30315490

10. Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Argente J, Martos-Moreno GÁ. La obesidad parental se asocia con la gravedad de la obesidad infantil y de sus comorbilidades [Parental obesity is associated with the severity of childhood obesity and its comorbidities]. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(4):224-231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.013>
11. Baran J, Weres A, Czenczek-Lewandowska E, et al. Excessive Gestational Weight Gain: Long-Term Consequences for the Child. *J Clin Med*. 2020;9(12):3795. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9123795>
12. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*. 2004;114(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.e29>
13. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, et al. Growth and obesity through the first 7 y of life in association with levels of maternal glycemia during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):794-800. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.121780>
14. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, et al. Impact of Maternal Glucose and Gestational Weight Gain on Child Obesity over the First Decade of Life in Normal Birth Weight Infants. *Matern Child Health J*. 2016;20(8):1559-1568. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-016-1955-7>
15. Gomes D, von Kries R, Delius M, et al. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother-child cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(10):e1002681. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002681>
16. Mueller NT, Mao G, Bennet WL, et al. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):497-501. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.219>
17. Blustein J, Attina T, Liu M, et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(7):900-906. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.49>
18. Singh SB, Madan J, Coker M, et al. Does birth mode modify associations of maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain with the infant gut microbiome? *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(1):23-32. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0273-0>
19. Vael C, Verhulst SL, Nelen V, et al. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog*. 2011;3(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-8>
20. Wan S, Guo M, Zhang T, et al. Impact of Exposure to Antibiotics During Pregnancy and Infancy on Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(4):793-802. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22747>
21. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):665-670. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.180>
22. Heerman WJ, Daley MF, Boone-Heinonen J, et al. PCORnet Antibiotics and Childhood Growth Study Group. Maternal antibiotic use during pregnancy and childhood obesity at age 5 years. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(6):1202-1209. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0316-6>
23. Jess T, Morgen CS, Harpsøe MC, et al. Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: A population-based nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):11528. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48065-9>
24. Zou Z, Yang Z, Yang Z, et al. Association of high birth weight with overweight and obesity in Chinese students aged 6-18 years: a national, cross-sectional study in China. *BMJ Open*. 2019;9(5):e024532. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024532>
25. Rito AI, Buon cristiano M, Spinelli A, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative — COSI 2015/2017. *Obes Facts*. 2019;12(2):226-243. doi: <https://doi.org/10.1159/000500425>
26. Lee JW, Lee M, Lee J, et al. The Protective Effect of Exclusive Breastfeeding on Overweight/Obesity in Children with High Birth Weight. *J Korean Med Sci*. 2019;34(10):e85. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e85>
27. Baran J, Weres A, Czenczek-Lewandowska E, et al. Relationship between Children's Birth Weight and Birth Length and a Risk of Overweight and Obesity in 4-15-Year-Old Children. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):487. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55080487>
28. Wallby T, Lagerberg D, Magnusson M. Relationship Between Breastfeeding and Early Childhood Obesity: Results of a Prospective Longitudinal Study from Birth to 4 Years. *Breastfeed Med*. 2017;12:48-53. doi: <https://doi.org/10.1089/bfm.2016.0124>
29. Bider-Canfield Z, Martinez MP, Wang X, et al. Maternal obesity, gestational diabetes, breastfeeding and childhood overweight at age 2 years. *Pediatr Obes*. 2017;12(2):171-178. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12125>
30. Haschke F, Binder C, Huber-Dangl M, Haiden N. Early-Life Nutrition, Growth Trajectories, and Long-Term Outcome. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019;90:107-120. doi: <https://doi.org/10.1159/000490299>
31. Günther AL, Buyken AE, Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1626-1633. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1626>
32. Vinke PC, Tigelaar C, Küpers LK, Corpeleijn E. The Role of Children's Dietary Pattern and Physical Activity in the Association Between Breastfeeding and BMI at Age 5: The GECKO Drenthe Cohort. *Matern Child Health J*. 2021;25(2):338-348. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-020-03063-6>
33. Papoutsou S, Savva SC, Hunsberger M, et al. IDEFICS consortium. Timing of solid food introduction and association with later childhood overweight and obesity: The IDEFICS study. *Matern Child Nutr*. 2018;14(1):e12471. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.12471>
34. Bell S, Yew SSY, Devenish G, et al. Duration of Breastfeeding, but Not Timing of Solid Food, Reduces the Risk of Overweight and Obesity in Children Aged 24 to 36 Months: Findings from an Australian Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):599. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph15040599>
35. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Oken E, et al. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(4):305-311. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.4.305>
36. Wyszynska J, Matlosz P, Asif M, et al. Association between objectively measured body composition, sleep parameters and physical activity in preschool children: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(1):e042669. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042669>
37. Danielsen YS, Pallesen S, Sivertsen B, et al. Weekday time in bed and obesity risk in adolescence. *Obes Sci Pract*. 2020;7(1):45-52. doi: <https://doi.org/10.1002/osp.4455>
38. Eisenmann JC, Ekkekakis P, Holmes M. Sleep duration and overweight among Australian children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):956-963. doi: <https://doi.org/10.1080/08035250600731965>
39. Alvarez C, Paredes-Arévalos L, Obando I, et al. Consequences of Low Sleep Duration in Anthropometric and Body Composition Parameters of Chilean Preschoolers. *Children (Basel)*. 2020;8(1):8. doi: <https://doi.org/10.3390/children8010008>
40. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159 Suppl 1(S1):S59-66. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0298>
41. Li L, Fu J, Yu XT, et al. Sleep Duration and Cardiometabolic Risk Among Chinese School-aged Children: Do Adipokines Play a Mediating Role? *Sleep*. 2017;40(5). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx042>
42. Robinson TN, Banda JA, Hale L, et al. Screen Media Exposure and Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(52):97-101. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1758K>
43. Bickham DS, Blood EA, Walls CE, et al. Characteristics of screen media use associated with higher BMI in young adolescents. *Pediatrics*. 2013;131(5):935-941. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1197>
44. Li C, Cheng G, Sha T, et al. The Relationships between Screen Use and Health Indicators among Infants, Toddlers, and Preschoolers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7324. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17197324>
45. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(3):239-245. doi: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.45>
46. Полупанов А.Г., Толебаева А.А., Алтымышева А.Т., и др. Маркетинг пищевых продуктов и напитков на телевизионных каналах с детской и подростковой аудиторией в Кыргызской республике // Профилактическая медицина. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 78-84. [Polupanov AG, Tolebaeva AA, Altymysheva AT, et al. Food and drink marketing on TV channels for children and adolescents in the Kyrgyz Republic. *Profil meditsina*. 2019;22(6):78-84. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20192206278>

47. Kontsevaya AV, Imaeva AE, et al. The extent and nature of television food advertising to children and adolescents in the Russian Federation. *Public Health Nutr.* 2020;23(11):1868-1876. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980020000191>
48. Norman J, Kelly B, McMahon AT, et al. Sustained impact of energy-dense TV and online food advertising on children's dietary intake: a within-subject, randomised, crossover, counter-balanced trial. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018;15(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-018-0672-6>
49. He B, Long W, Li X, et al. Sugar-Sweetened Beverages Consumption Positively Associated with the Risks of Obesity and Hypertriglyceridemia Among Children Aged 7-18 Years in South China. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(1):81-89. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.38570>
50. Shefferly A, Scharf RJ, DeBoer MD. Longitudinal evaluation of 100% fruit juice consumption on BMI status in 2-5-year-old children. *Pediatr Obes.* 2016;11(3):221-227. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12048>
51. Намазова-Баранова Л.С., Ковтун О.П., Ануфриева Е.В., Набойченко Е.С. Значение поведенческих детерминант в формировании избыточной массы тела и ожирения у подростков // *Профилактическая медицина.* 2019;22(4):2043-2048. [Namazova-Baranova LS, Kovtun OP, Anufrieva EV, Naboychenko ES. The value of behavioral determinants in the formation of overweight and obesity in adolescents. *Profil meditsina.* 2019;22(4):2043-2048. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20192204243>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Чубаров Тимофей Валерьевич**, к.м.н. [Timofey V. Chubarov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>; eLibrary SPIN: 6559-1476; e-mail: chubarov28@yandex.ru

Бессонова Анна Владимировна [Anna V. Bessonova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-7310>; e-mail: bessonova-ann@mail.ru

Жданова Ольга Александровна, д.м.н. [Olga A. Zhdanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>; eLibrary SPIN: 1235-9770, e-mail: olga.vr9@yandex.ru

Артющенко Анна Ивановна [Anna I. Artyushchenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4088-398X>; eLibrary SPIN: 4811-1900; e-mail: anna.artyushchenko@gmail.ru

Шаршова Ольга Геннадьевна [Olga G. Sharshova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>; e-mail: genvgma@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А., Артющенко А.И., Шаршова О.Г. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 163-168. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12756>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA, Artyushchenko AI, Sharshova OG. Risk factors for obesity development in different periods of childhood. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):163-168. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12756>

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D



© Л.А. Суплотова¹, В.А. Авдеева^{1*}, Л.Я. Рожинская²

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Влияние на здоровье человека ожирения, как многофакторного и мультигенного расстройства, представляет собой достаточно сложную, междисциплинарную и вместе с тем чрезвычайно актуальную проблему современного общества. К числу многочисленных последствий ожирения, негативно влияющих на качество и продолжительность жизни человека, относится и дефицит витамина D. Дефицит витамина D по праву считается немой, неинфекционно-метаболической пандемией XXI в. Его значимая роль в функционировании человеческого организма глубока и многогранна, поскольку витамин D является неотъемлемым регулятором транскрипционной активности генов, осуществляющих контроль над 3–5% генома человека. Среди экспертов медицинского сообщества не прекращаются дискуссии об отрицательном влиянии избыточной массы тела на уровень 25(OH)D, и также обсуждается противоположная гипотеза, в которой дефицит витамина D рассматривается в качестве независимого фактора риска развития ожирения. Анализируются как внешние причины формирования дефицита витамина D на фоне избыточного отложения жировой ткани, так и внутренние, метаболические процессы, лежащие в основе патогенетической ассоциации двух патологических состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; избыточный вес; витамин D.

TO THE QUESTION OF THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF OBESITY ON THE LEVEL OF VITAMIN D

© Liudmila A. Suplotova¹, Valeria A. Avdeeva^{1*}, Liudmila Y. Rozhinskaya²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The influence of obesity on human health, as a multifactorial and multigenic disorder, is a rather complex, interdisciplinary and at the same time extremely urgent problem of modern society. Vitamin D deficiency is one of the consequences of obesity that negatively affects a person's life expectancy. Vitamin D deficiency is rightfully considered a silent, non-infectious metabolic pandemic of the 21st century. Its significant role in the functioning of the human body is deep and multifaceted, since vitamin D is an integral regulator of the transcriptional activity of genes that control 3–5% of the human genome. There are ongoing discussions among experts in the medical community about the negative impact of obesity on 25 (OH) D levels, and the opposite hypothesis is also being discussed, where vitamin D deficiency is considered an independent risk factor for obesity. Both external causes of the formation of vitamin D deficiency against the background of excessive deposition of adipose tissue and internal metabolic processes underlying the pathogenetic association are analyzed two pathological conditions.

KEYWORDS: obesity; overweight; vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы ожирения как «болезни цивилизации» прежде всего обусловлена его интенсивным ростом [1], высоким риском развития сопутствующих заболеваний [2], большой частотой формирования тяжелых осложнений [3] и напрямую связана с недостаточно эффективными как немедикаментозными, так и лекарственными хирургическими методами лечения [4, 5]. Наряду с хорошо изученными и давно известными коморбидными состояниями, созвучными с висцеральным ожирением, к их числу за последние несколько десятилетий присоединился и дефицит витамина D как одна из глобальных медико-социальных проблем челове-

ства [6]. Избыточная масса тела и недостаточная обеспеченность витамином D — одни из наиболее значимых факторов риска развития неинфекционных хронических заболеваний, поддающихся коррекции [7]. Поскольку дефицит витамина D связан с абдоминальным ожирением, его можно использовать в качестве биомаркера дисметаболического состояния, связанного с избыточным накоплением жировой ткани (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, метаболический синдром). Тем не менее его независимая роль в развитии и прогрессировании этих заболеваний еще не может быть исключена. Хотя вопрос о взаимосвязи между низким содержанием витамина D и ожирением все еще остается

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

дискуссионным [8], ряд клинических и экспериментальных исследований предоставили доказательства роли ожирения как причинного фактора риска развития дефицита витамина D [9].

Сбор информации для обзора литературы проводился при помощи полнотекстовых и библиографических баз данных (Springer, eLibrary, PubMed, Elsevier) с использованием соответствующих ключевых слов (витамин D, ожирение, избыточный вес, vitamin D, obesity, overweight), логических операторов (AND OR) и фильтров: 1) типы статей — книги, клинические и оригинальные исследования, метаанализы; 2) участники — люди. Найденные по запросу статьи просматривали на предмет их соответствия выбранным критериям и при положительном результате проводили анализ текста.

ВНЕШНИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

Как известно, основным источником витамина D (80–90%) для человека является синтез колекальциферола в коже под воздействием ультрафиолетового излучения [10]. В связи с этим низкую концентрацию 25(OH)D у лиц с ожирением можно объяснить меньшим воздействием солнечного излучения на кожные покровы, поскольку люди с избытком веса меньше времени проводят на солнце, чем лица с нормальной массой тела [11]. К дополнительным, отягощающим факторам риска развития дефицита витамина D относятся использование солнцезащитных средств и ношение закрытой одежды, которые могут уменьшать образование эндогенного витамина D более чем на 95% [12, 13]. При этом некоторые исследования подтвердили, что воздействие солнечного света на лиц с нормальным весом и ожирением не отличается [14, 15]. Однако из-за географических и климатических, культурных и религиозных различий воздействие солнца может оказывать существенное влияние на синтез витамина D и, следовательно, на уровень его сывороточной концентрации, в особенности у пациентов с ожирением.

Адекватное потребление витамина D с пищей — один из важных физиологических путей профилактики его дефицита и нормального протекания ряда биологических процессов [16–18]. Учитывая, что естественным образом витамин D присутствует в ограниченном количестве продуктов (определенные сорта жирной морской рыбы — лосось, сом, макрель, тунец, а также масло рыбьего жира и консервированные рыбные продукты), можно предположить, что питание вносит незначительный вклад в общее потребление витамина D [19]. К тому же неправильное питание при избытке веса, богатое насыщенными жирами и легкоусвояемыми углеводами, может привести к снижению потребления витамина D. Однако в исследовании Walsh J.S. и соавт. [14, 20] показано, что диетическое потребление витамина D не отличается у людей с ожирением и нормальным весом. Но, несмотря на это, в ряде развитых стран приняты программы по обогащению пищи витамином D [18], к наиболее распространенным относятся supplementation (дополнение) и fortification (обогащение). Так, например, в США, Канаде, Швеции и Финляндии витамином D

обогащают молочные продукты, различные виды соков и сорта хлеба, каши быстрого приготовления и хлопья для завтрака, а также детское питание [21]. Анализируя результаты фортификационных программ, стоит отметить исследование Jäskeläinen T. и соавт., проведенное в Финляндии, в котором отражен опыт непрерывного обогащения пищевых продуктов витамином D в течение 11 лет и зарегистрировано положительное влияние на уровень обеспеченности витамином D среди взрослого населения [22]. Тем не менее в сравнении с синтезом витамина D в коже под воздействием солнечного излучения питание имеет меньшее значение, хотя и его вклад в оптимальный уровень 25(OH)D нельзя исключать

СНИЖЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ 25(OH)D НА ФОНЕ ЕГО ДЕПОНИРОВАНИЯ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Основным патогенетическим механизмом, посредством которого ожирение отрицательно влияет на уровень 25(OH)D, является перераспределение витамина D в большом количестве жировой ткани ввиду его жирорастворимой природы, что приводит к снижению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Несмотря на то что в ряде исследований, проведенных еще в 80–90-е годы XX в., было продемонстрировано, что уровень предшественника витамина D в кожных покровах (7-дегидрохолестерола) при избытке массы тела сопоставим с его уровнем у лиц с нормальной массой тела, у людей с избыточным весом 25(OH)D распределяется в большем объеме, что снижает его концентрацию в сыворотке крови [11, 23–25]. 25(OH)D распределяется преимущественно в жировой ткани и в печени — «органах-мишенях», которые закономерно увеличиваются при ожирении [14]. Исследователями была описана сильная обратная связь между статусом витамина D и ожирением (как подкожным, так и висцеральным) [26]. Для уточнения механизмов, приводящих к дефициту витамина D при ожирении, в исследовании Worthman J. и соавт. проведено изучение сывороточной концентрации 25(OH)D и 1,25(OH)₂D у 19 человек с ожирением (ИМТ (индекс массы тела) >30 кг/м²) и у 19 человек с нормальным ИМТ (≤25 кг/м²) в ответ на ультрафиолетовое облучение и пероральный прием эргокальциферола. Из полученных данных следует, что базальные уровни 25(OH)D у обследованных в обеих группах не различались, однако через 24 ч после однократного воздействия ультрафиолетового излучения уровень 25(OH)D в сыворотке у лиц с ожирением был на 57% ниже, несмотря на явно большую площадь поверхности тела, чем у лиц с нормальной массой тела (6,7±1,4 нг/мл vs 15,3±2,1 нг/мл, p=0,0029) [27]. Подтверждение того, что снижение сывороточной концентрации 25(OH)D при ожирении является следствием тканевого перераспределения в большом проценте жировой ткани и, таким образом, формирует депо витамина D, было описано в работе Arunabh S. и соавт. В исследовании были включены 410 здоровых женщин от 20 до 80 лет с ИМТ 17–30 кг/м², у которых были исследованы уровень 25(OH)D и процент содержания жировой ткани по результатам рентгеновской денситометрии. В результате корреляционный анализ установил обратную отрицательную связь между процентом жировой ткани в организме и уровнем 25(OH)D [28]. Кроме этого, было

подсчитано, что наиболее низкие значения 25(OH)D имелись у обследованных с ожирением, что коррелирует с ИМТ ($r=-0,104$; $p<0,05$) и окружностью талии (ОТ) ($r=-0,239$; $p<0,05$) и подтверждает стратегию включения лиц с избыточным количеством жировой ткани в группу высокого риска по развитию дефицита витамина D. Полученные данные нашли подтверждение и в статистических расчетах: с увеличением ИМТ на 1 кг/м² уровень витамина D в среднем снижается на 0,148 нг/мл, а при увеличении ОТ на 1 см — на 0,119 нг/мл. Аналогичные результаты получены при исследовании связи уровня 25(OH)D и массы тела обследованных ($r=-0,130$; $p<0,05$): было установлено, что при увеличении массы тела на 1 кг уровень витамина D в среднем снижается на 0,060 нг/мл [29]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что степень ожирения, определяемая по ИМТ, массе тела и ОТ, — это параметры, ассоциированные с недостаточностью витамина D [30]. Однако если учесть тот факт, что перераспределение витамина D в большом количестве жировой ткани является единственной причиной низкого уровня 25(OH)D у людей, страдающих ожирением, то можно было ожидать, что потеря веса и, следовательно, снижение массы тела приведут к повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Тем не менее исследования на этот счет демонстрируют противоречивые результаты. Некоторые из них действительно сообщают о повышении уровня сывороточной концентрации 25(OH)D на фоне потери массы тела [31, 32], в то время как часть исследователей отмечают статистически незначимое повышение уровня 25(OH)D в крови. Mason C. и соавт. [33] провели исследование потери веса с участием большого количества женщин постменопаузального периода с ожирением ($n=398$) и показали, что потеря веса достоверно повысила уровни 25(OH)D в сыворотке крови. При этом в группе женщин, которые потеряли более 15% своей массы тела, 25(OH)D увеличился на 7,7 нг/мл, что позволяет выдвинуть гипотезу о том, что существует «порог» потери веса, который может положительно изменить уровень 25(OH)D в крови [34].

Кроме этого, проведено исследование, целью которого было установить, могут ли низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови у людей с ожирением быть причиной изменения метаболизма витамина D. Результаты показали, что существует разница в экспрессии генов, ответственных за ферменты, участвующие на всех этапах метаболизма витамина D, у людей с нормальной массой тела и ожирением, что позволяет предположить, что жировая ткань, как метаболически активный эндокринный орган, участвует в превращении 25(OH)D, а не только пассивно накапливает жирорастворимые питательные вещества [34]. Фактически было обнаружено снижение экспрессии цитохрома P450 гена 2J2, кодирующего фермент 25-гидроксилазу, на 71% ($p<0,0001$) и снижение экспрессии цитохрома P450 гена 27B1, который кодирует фермент 1- α -гидроксилазу, на 49% ($p<0,05$) в жировой ткани в группе с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [15, 31]. Поскольку эти ферменты играют роль в определенных стадиях гидроксилирования и в превращении прогормонов в биоактивную форму, уменьшение кодирования гена будет означать дефицит биологически активной формы витамина D и снижение его воздействия на организм. Кроме этого,

различий в экспрессии цитохрома P450 гена 24A1, который кодирует фермент, ответственный за инактивацию 1,25(OH)₂D, не наблюдалось между группами с избыточной и нормальной массой тела. Тем не менее после потери веса экспрессия этого гена увеличилась на 79%. Эта активация генов после потери веса и подавления биоактивирующих генов при ожирении может свидетельствовать о вовлечении жировой ткани в метаболизм витамина D [34]. При этом полученные данные подтверждают, что перераспределение витамина D в большом количестве жировой ткани не является единственной причиной, по которой лицам с ожирением необходимы более высокие дозы витамина D для достижения целевых концентраций [15].

УМЕНЬШЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ 25(OH)D НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

В основе метаболизма витамина D, как классического стероидного гормона, лежит процесс поэтапного, двухступенчатого гидроксилирования ввиду того, что синтезируемый под воздействием солнечного излучения и получаемый из продуктов питания витамин D биологически инертен. Первый этап метаболического гидроксилирования происходит в печени и заканчивается превращением в 25(OH)D. Однако на фоне поражения печеночной клетки при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), тесно ассоциированных с ожирением, скорость образования 25(OH)D в гепатоцитах снижается [35, 36]. НАЖБП представляет собой наиболее распространенную хроническую форму гепатопатии в мире, распространенность которой превышает 70% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и метаболическим синдромом [37, 38]. В этих группах НАЖБП может значительно ухудшить метаболические исходы и в целом считается независимым фактором риска кардиоваскулярных катастроф [39, 40]. Тем не менее, помимо вмешательства в образ жизни, до настоящего времени доказанной и эффективной в отношении НАЖБП терапии не предложено [41, 42]. Некоторые обзоры [43], метаанализы [44] и экспериментальные исследования указывают на существование связи между низким уровнем циркулирующего 25(OH)D и НАЖБП, где показана прямая роль витамина D в модулировании воспаления и фиброгенеза печени, а также улучшении реакции печени на инсулин, что, вероятно, связано со специфическими рецепторами VDR, экспрессируемыми в печеночных клетках [45–47]. Наряду с этим, эпидемиологические данные о связи между недостаточной обеспеченностью витамина D и наличием НАЖБП [48–50] подтверждают обоснованность вмешательства, направленного на восстановление оптимальных уровней 25(OH)D в качестве терапевтического компонента лечения НАЖБП. Ряд исследователей указывают на тот факт, что концентрация 25(OH)D в плазме крови находится в обратно пропорциональной зависимости от степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени [35]. Низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови коррелирует с наличием и тяжестью стеатоза печени и некротозовоспалительного повреждения при НАСГ [48, 49]. В крупном исследовании Chung G.E. и соавт., основанном на когортном анализе более чем

6000 человек, показано, что неалкогольный стеатоз печени находится в обратной корреляционной зависимости от содержания витамина D в диапазоне более >20 нг/мл ($OR=0,86$; 95% $CI=0,75-0,99$) [51]. Вместе с этим в пилотном исследовании Kitson M.T. и соавт. о влиянии уровня 25(OH)D на развитие НАСГ были получены противоположные данные [52]. Пациентам, включенным в исследование, выполнялась биопсия печени до и после 6-месячного приема еженедельных добавок колекальциферола в дозировке 25 000 МЕ, тем не менее, дополнительный прием витамина D не продемонстрировал какого-либо эффекта в снижении местного воспаления и фиброза или, по крайней мере, не оказал никакого воздействия на накопление жирового компонента внутри гепатоцитов. В свете этих результатов можно предположить, что отсутствие благоприятного воздействия 25(OH)D на НАСГ может быть частично объяснено наличием — наряду с увеличением доли печеночного жира — значимого фиброзного повреждения и хронического воспаления, что также было предложено экспериментально [53]. В свете анализа опубликованного материала и результатов проведенных к настоящему времени исследований может быть перспективным проведение дальнейших исследований касательно роли дотации витамина D при НАЖБП и НАСГ [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные данные исследований демонстрируют, что лица с избыточной массой тела имеют досто-

верно низкую сывороточную концентрацию 25(OH)D, при этом причинно-следственные взаимосвязи между двумя этими состояниями остаются не до конца изученными. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жировой ткани на уровень 25(OH)D в сыворотке крови, с другой — его дефицит рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска развития и прогрессирования ожирения [54]. Дальнейшее проведение исследований и накопление знаний по данной тематике, возможно, позволит расширить имеющиеся горизонты о патогенетических механизмах, лежащих в основе взаимного влияния дефицита витамина D и ожирения.

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. Суплотова Л.А. — редактирование актуальности и основного текста рукописи; Авдеева В.А. — написание основного текста рукописи; Рожинская Л.Я. — редактирование основного текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. WHO. Obesity : Preventing and managing the global epidemic. World Health Organization: Technical Report Series. *WHO Tech Rep Ser* no 894. 2000.
2. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-1096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
3. Hitt HC, McMillen RC, Thornton-Neaves T, et al. Comorbidity of Obesity and Pain in a General Population: Results from the Southern Pain Prevalence Study. *J Pain*. 2007;8(5):430-436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.12.003>
4. Stenberg K, Axelson H, Sheehan P, et al. Advancing social and economic development by investing in women's and children's health: a new Global Investment Framework. *Lancet*. 2014;383(9925):1333-1354. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62231-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62231-X)
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-1086S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
7. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383>
8. Lamendola CA, Ariel D, Feldman D, Reaven GM. Relations between obesity, insulin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1055-1059. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.032060>
9. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2016;10(2):105-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.014>
10. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-349. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
11. Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., и др. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — №2. — С. 3-10. [Dedov II, Mazurina NV, Ogneva NA, et al. Narusheniya metabolizma vitamina D pri ozhireнии. *Obesity and metabolism*. 2011;8(2):3-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4946>
12. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):48-60. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01290.x>
13. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2010;101(2):160-168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.03.006>
14. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(6):389-394. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>
15. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després J-P. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):464-470. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000315>
16. Schmid A, Walther B. Natural Vitamin D Content in Animal Products. *Adv Nutr*. 2013;4(4):453-462. doi: <https://doi.org/10.3945/an.113.003780>
17. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1710S-1716S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1710S>
18. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2010. 662 p.
19. Wamberg L, Pedersen SB, Rejnmark L, Richelsen B. Causes of Vitamin D Deficiency and Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic Complications in Obesity: a Review. *Curr Obes Rep*. 2015;4(4):429-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0176-5>

20. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(6):1465-1471. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120139>
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
22. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr*. May 2017;ajcn151415. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151415>
23. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(6):882-885. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.6.882>
24. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1536-1538. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI112134>
25. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Обмен кальция и витамина D при морбидном ожирении, в том числе у больных, перенесших билиопанкреатическое шунтирование // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №5. — С. 3-8. [Dedov II, Troshina EA, Mazurina NV, et al. Calcium and vitamin D metabolism in the patients presenting with morbid obesity including those after biliopancreatic diversion bypass. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(5):3-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20115753-8>
26. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, Cardiometabolic Risk, and Vitamin D Status: The Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010;59(1):242-248. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1011>
27. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-693. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
28. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):157-161. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020978>
29. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — № 2. — С. 69-74. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaya LY. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):69-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10162>
30. McGill A-T, Stewart JM, Lithander FE, et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008;7(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-4>
31. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue — the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes*. 2013;37(5):651-657. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.112>
32. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, et al. Weight Loss Is Associated With Increased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Overweight or Obese Women. *Obesity*. 2012;20(11):2296-2301. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.57>
33. Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):95-103. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.015552>
34. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (B Aires)*. 2019;55(9):541. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55090541>
35. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:517-524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.002>
36. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):513-520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.015>
37. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
38. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care*. 2007;30(3):734-743. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1539>
39. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(36):15430-15435. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0904944106>
40. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-1350. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912063>
41. Byrne CD, Targher G. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: is universal screening appropriate? *Diabetologia*. 2016;59(6):1141-1144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3910-y>
42. Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S, et al. The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(11):1225-1237. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1365599>
43. Barchetta I, Cimmini FA, Cavallo MG. Vitamin d supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: Present and future. *Nutrients*. 2017;9(9):1015. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9091015>
44. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):246-254. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12377>
45. Beilfuss A, Sowa J-P, Sydor S, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut*. 2015;64(5):791-799. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307024>
46. Eliades M. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1718-1727. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1718>
47. Barchetta I, Carotti S, Labbadia G, et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology*. 2012;56(6):2180-2187. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25930>
48. Barchetta I, Angelico F, Ben M Del, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011;9(1):85. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-85>
49. Zhai H-L, Wang N-J, Han B, et al. Low vitamin D levels and non-alcoholic fatty liver disease, evidence for their independent association in men in East China: a cross-sectional study (Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China)). *Br J Nutr*. 2016;115(8):1352-1359. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516000386>
50. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C, et al. Prevalence of Liver Fibrosis and its Association with Non-invasive Fibrosis and Metabolic Markers in Morbidly Obese Patients with Vitamin D Deficiency. *Obes Surg*. 2016;26(10):2425-2432. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2123-2>
51. Chung GE, Kim D, Kwak M-S, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):146-151. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.22.1.146>
52. Kitson MT, Pham A, Gordon A, et al. High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH: Table 1. *Gut*. 2016;65(4):717-718. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310417>
53. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, et al. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2015;308(2):G112-G120. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00132.2013>
54. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., и др. Дефицит витамина D — фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т.18. — №1. — С. 25-31. [Karonova TL, Mikheeva EP, Krasilnikova EI, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and type 2 diabetes mellitus in reproductive age women. *Arterial Hypertens*. 2012;18(1):25-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-1-25-31>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Авдеева Валерия Александровна [Valeria A. Avdeeva, MD];** адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8642-9435>; eLibrary SPIN: 3215-0880; e-mail: dr.avdeeva@yahoo.com

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru
Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. К вопросу о патогенетических механизмах влияния ожирения на уровень витамина D // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Т. 18. – №2. – С. 169-174. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12578>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaya LY. To the question of the pathogenetic mechanisms of the influence of obesity on the level of vitamin D. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):169-174. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12578>

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПО- И ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ. СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ



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

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гипопаратиреоз является редким эндокринным заболеванием, характеризующимся развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии вследствие дефицита или неадекватно низкого уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). По литературным данным, хронический послеоперационный гипопаратиреоз составляет до 75%, в остальных случаях заболевание имеет генетическую, аутоиммунную или идиопатическую природу.

На сегодняшний день хронический гипопаратиреоз остается последним эндокринным заболеванием, для которого использование гормональной терапии не нашло широкого применения. Достижение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена — важный критерий компенсации заболевания, необходимый для профилактики краткосрочных и долгосрочных осложнений. Стандартная терапия активными метаболитами/аналогами витамина D (альфа-кальцидол, кальцитриол) и препаратами кальция не всегда позволяет достичь компенсации заболевания. Некоторые пациенты подвержены колебаниям кальция крови и продолжают испытывать симптомы гипокальциемии, несмотря на прием больших доз препаратов кальция и витамина D.

Для контроля над заболеванием используется измерение биохимических показателей кальция и фосфора сыворотки крови в ранние утренние часы, однако не всегда данные показатели отражают истинную картину.

В представленных клинических случаях описаны чередования эпизодов как гипер- так и гипокальциемии в пределах одного дня у пациенток с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кальций; гипопаратиреоз; суточный профиль; гиперкальциемия; альфакальцидол.

DAILY CALCIUM PROFILE IN DIAGNOSIS OF HYPO- AND HYPERCALCEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM. CLINICAL CASE SERIES

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

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypoparathyroidism is a rare endocrine disorder characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia, due to absent or inappropriately low serum parathyroid hormone (PTH) levels. The chronic postoperative hypoparathyroidism accounts approximately 75% of patients; the genetic, autoimmune or idiopathic forms are significantly less common. Today, chronic hypoparathyroidism remains the last major endocrine deficiency, for which hormonal replacement therapy has not found widespread use. Achieving the target levels of phosphorus-calcium metabolism is an important factor of the disease control, required for the prevention of short- and long-term complications. The standard therapy with active metabolites/analogues of vitamin D (alfacalcidol, calcitriol) and calcium supplements does not always allow to achieve the target treatment goals. Despite high doses of calcium and active vitamin D, some patients suffer from unstable calcium levels and associated symptoms.

The measurement of serum calcium and phosphorus in the early morning hours remains the main laboratory tests for such patients, but in sometimes this diagnostic approach does not really reflect the true picture.

The presented clinical cases describe the changes of both hyper- and hypocalcemia within one day in patients with chronic postsurgical hypoparathyroidism managed by standard therapy.

KEYWORDS: calcium; hypoparathyroidism; daily profile; hypercalcemia; alfacalcidol.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипопаратиреоз — относительно редкое эндокринное заболевание с распространенностью 23–46 случаев на 100 000 населения, связанное с отсутствием или недостаточностью паратиреоидного гормона (ПТГ) [1]. Самой частой причиной заболевания является преднамеренное удаление или нарушение кровоснабжения околощитовидных желез (ОЩЖ) в ходе хирургического

вмешательства на органах шеи. Длительное течение гипопаратиреоза ассоциировано с риском развития осложнений заболевания, а также увеличением смертности [2].

Для лечения гипопаратиреоза применяются метаболиты/аналоги витамина D (альфакальцидол или кальцитриол) и препараты кальция (преимущественно карбонат кальция). По данным клинических рекомендаций по лечению гипопаратиреоза Европейского общества

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



эндокринологов 2015 г., целями терапии данного заболевания являются поддержание низко-нормального уровня кальциемии (2,1–2,3 ммоль/л), нормофосфатемии и нормокальциурии (не более 6,25 ммоль/сут для женщин и не более 7,5 ммоль/сут для мужчин) [3].

Достижение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена — важный критерий компенсации заболевания, необходимый для профилактики краткосрочных и долгосрочных осложнений. По результатам крупного когортного исследования (n=431) было установлено, что гиперфосфатемия, повышение кальций-фосфорного соотношения, а также частые эпизоды гиперкальциемий (1–3 эпизода в год) вследствие хронической передозировки препаратами кальция и витамина D ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, почечной патологии и смертности у пациентов с гипопаратиреозом [2]. В то же время гипокальциемия выступала неблагоприятным фактором в отношении кардиоваскулярных осложнений. Критерии «неадекватного контроля» над гипопаратиреозом на сегодняшний день не установлены. Однако обсуждается влияние различных параметров на осложненное течение заболевания, в частности [4]:

1. высоких дозировок препаратов кальция (более 2500 мг/сут) и активных метаболитов/аналогов витамина D (более 1,5 мкг/сут кальцитриола или более 3,0 мкг/сут альфакальцидола);
2. активной симптоматики гипокальциемии (судороги, парестезии и др.), несмотря на проводимое лечение;
3. факторов риска и/или осложнений заболевания, таких как гиперкальциурия, нефролитиаз/нефрокальциноз, хроническая болезнь почек 4-й и 5-й стадий.

В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена при подборе терапии должен проводиться до нескольких раз в неделю и не реже 1 раза в 3–6 мес при условии стабильного течения заболевания. При недостаточно частом лабораторном контроле могут быть пропущены значимые факторы риска развития осложнений (эпизоды гипо-/гиперкальциемии, гиперфосфатемии), что ухудшает долгосрочный прогноз для данной когорты больных. Тем не менее подобная кратность лабораторных методов обследования в ряде случаев остается недостаточной. В рутинной практике в основном используется измерение уровня кальция только в ранние часы. Утренние показатели не всегда отражают истинную картину по кальциемии в течение дня, что прежде всего связано с различной фармакокинетикой лекарственных средств, используемых в терапии гипопаратиреоза. Особенно это актуально для пациентов с сохранением специфических жалоб, несмотря на достижение целевых значений кальция сыворотки крови при традиционном измерении утром. В этом случае более адекватным методом оценки может выступать суточный профиль кальциемии. В представленных клинических случаях описаны чередования эпизодов как гипер- так и гипокальциемии в пределах одного дня у пациенток с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Клинический случай 1.

Пациентка Л., 18 лет, поступила в отделение патологии околощитовидных желез (ОПОЩЖ) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на общую слабость, периодическое онемение пальцев рук, подергивания и спазмы мышц конечностей, мышц передней брюшной полости, чаще всего возникающие в вечернее и ночное время. Из анамнеза известно, что стойкий гипопаратиреоз развился в исходе хирургического лечения по поводу диффузного токсического зоба (ПТГ 7,11 пг/мл, референсный интервал (РИ) 15–65). При поступлении получала терапию по схеме: альфакальцидол 2,5 мкг в сутки (1,25 мкг утром (9:30) и вечером (19:00)), левотироксин натрия 125 мкг/сут.

По данным лабораторного обследования выявлены целевые значения кальция (альбумин-скорректированный кальций крови 2,33 ммоль/л, РИ 2,15–2,55), фосфора (1,29 ммоль/л, РИ 0,74–1,52) в сочетании с умеренной гиперкальциурией до 8,6 ммоль/сут (РИ 2,5–6,5). Уровень 25(ОН)витамина D соответствовал дефициту — 15,4 нг/мл (РИ 30–100). Гипотиреоз скомпенсирован (тиреотропный гормон (ТТГ) 1,69 мМЕ/л, РИ 0,43–4,2).

Проводился скрининг на предмет осложнений гипопаратиреоза. По результатам УЗИ почек патологии не выявлено. Фильтрационная функция почек сохранена (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) CKD-EPI: 116 мл/мин/1,73 м²). При осмотре офтальмологом данных за катаракту не получено.

В связи с наличием специфических жалоб, а также для решения вопроса о коррекции терапии пациентке была проведена оценка суточного профиля кальциемии (определение общего и альбумин-скорректированного кальция каждые 2 ч в течение суток). По результатам анализов впервые были зафиксированы эпизоды гиперкальциемии до 2,8 ммоль/л по кальцию общему (2,66 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию) в дневные часы и гипокальциемии до 2,0 ммоль/л по кальцию общему (1,94 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию) в ранние утренние часы (рис. 1).

Принимая во внимание результаты суточного профиля кальциемии, а также нецелевые показатели кальция в суточной моче, пациентке было рекомендовано уменьшить дозу альфакальцидола до 2 мкг в сутки с разделением суточной дозы препарата в течение суток — 0,5 мкг утром и в обед и 1 мкг на ночь. С целью компенсации дефицита витамина D назначен колекальциферол в насыщающей дозе 7000 МЕ в сутки в течение 8 нед с переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ в сутки.

Клинический случай 2.

Пациентка С., 47 лет, поступила в ОПОЩЖ с жалобами на эпизоды онемения, покалывания, «ползания мурашек» в кончиках пальцев рук и ног, на лице; снижение остроты зрения, пелену перед глазами; чувство сердцебиения, перебоев в работе сердца. Диагноз послеоперационного гипопаратиреоза установлен после хирургического лечения по поводу многоузлового эутиреоидного зоба от апреля 2016 г. В раннем послеоперационном периоде развился судорожный синдром, отмечалось снижение уровня общего кальция до 1,89 ммоль/л (кальций

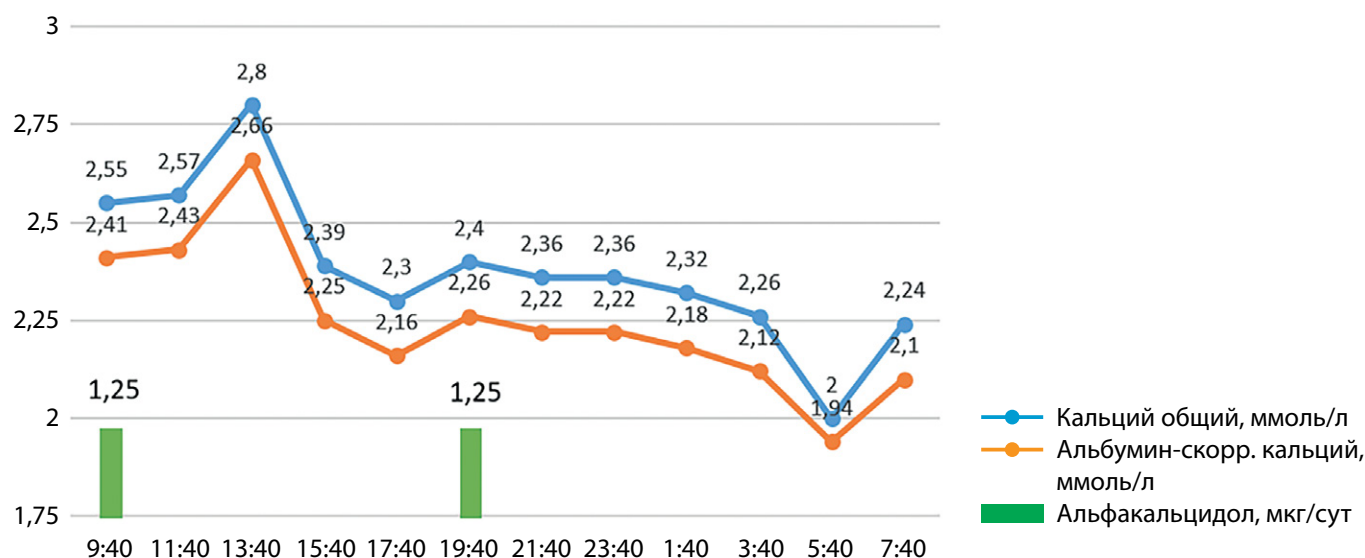


Рисунок 1. Суточный профиль кальциемии у пациентки Л.

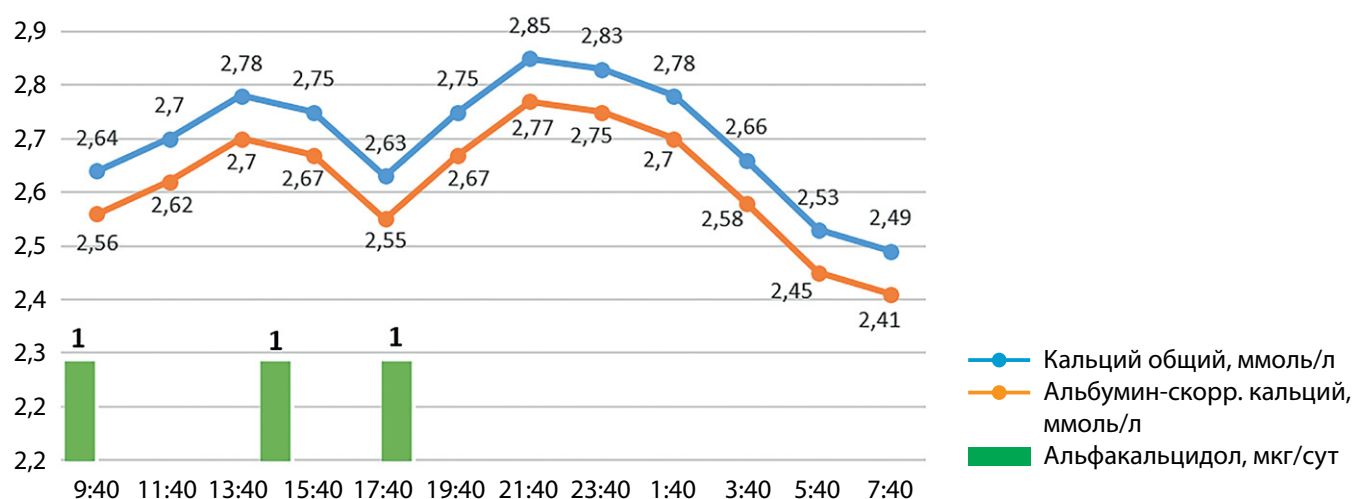


Рисунок 2. Суточный профиль кальциемии у пациентки С.

ионизированный 0,84 ммоль/л, РИ 1,03–1,23), уровень ПТГ не исследовался. Назначена терапия альфакальцидом в дозе 2 мкг/сут, карбонатом кальция 1500 мг/сут.

В дальнейшем в связи с сохранением гипокальциемии (кальций общий 1,95 ммоль/л) доза альфакальцидола была увеличена до 3–3,5 мкг/сут; в связи с наличием нецелевых показателей суточной кальциурии (9,07 ммоль/сут) к терапии также присоединен гидрохлоротиазид 25 мг/сут.

Впервые госпитализация в ОПОЩЖ в январе 2019 г. При обследовании подтвержден хронический характер послеоперационного гипопаратиреоза (ПТГ 5,75 пг/мл) в стадии субкомпенсации (альбумин-скорректированный кальций 1,98 ммоль/л, фосфор 1,53 ммоль/л, кальций в суточной моче 8,19 ммоль/сут). По данным УЗИ почек выявлен микролит до 3 мм. Доза гидрохлоротиазида была увеличена до 50 мг/сут.

При динамическом наблюдении отмечалось сохранение жалоб на парестезии, судорожные подергивания, по данным лабораторного обследования, несмотря на достаточные дозы препаратов стандартной терапии, сохранялись легкая гипокальциемия (2,04–2,0–1,98 ммоль/л),

умеренная гиперсфосфатемия (1,69 ммоль/л). Предпринималась попытка перевода пациентки на кальцитриол, однако прием препарата сопровождался развитием сильных болей в эпигастрии, в связи с чем препарат был отменен. Доза гидрохлоротиазида была уменьшена до 12,5 мг/сут, в дальнейшем вплоть до полной отмены, в связи с гипотонией на фоне приема препарата.

Последняя госпитализация в ОПОЩЖ в феврале 2021 г. с вышеперечисленными жалобами. При поступлении пациентка принимала терапию по схеме: левотироксин натрия 75 мкг утром, альфакальцидол 3 мкг/сут, колекальциферол 2500 МЕ/сут. По данным лабораторного обследования — нормокальциемия (альбумин-скорректированный кальций крови 2,33 ммоль/л), умеренная гиперсфосфатемия (1,57 ммоль/л), гиперкальциурия до 12,08 ммоль/сут. Уровень 25(ОН)витамина D 28,8 нг/мл, что соответствовало недостаточности витамина D. Гипотиреоз скомпенсирован (ТТГ 1,06 мМЕ/л). Учитывая полученные клиничко-лабораторные данные, пациентке было проведено исследование суточного профиля кальциемии (рис. 2). Выявлено стойкое повышение уровня кальция крови в течение суток — от умеренной (2,64 по кальцию

Группа 3		Группа 4	
- Целевые биохимические показатели крови и мочи - Сохранение симптомов заболевания		- Нецелевые биохимические показатели крови и мочи - Сохранение симптомов заболевания	
Группа 1		Группа 2	
- Целевые биохимические показатели крови и мочи - Отсутствие симптомов заболевания		- Нецелевые показатели крови и мочи - Отсутствие симптомов заболевания	

Гипопаратиреоз

Рисунок 3. Характеристика групп пациентов с гипопаратиреозом в зависимости от степени компенсации заболевания и наличия сопутствующих коморбидных заболеваний (по материалам Iqbal K. et al., 2019 [4]).

общему, 2,56 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию) до выраженной гиперкальциемии (2,85 по кальцию общему, 2,77 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию).

В данном случае гиперкальциемия у пациентки с гипопаратиреозом была вызвана передозировкой альфа-кальцитриолом, что не могло быть диагностировано ранее, так как уровень кальция сыворотки крови в ранние утренние часы оставался целевым (кальциемия в период 07:40–09:40 минимальна в течение суток — 2,49 ммоль/л по общему и 2,41 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию). Данные результаты также объясняют наличие гиперкальциемии у пациентки, так как известно, что высокие показатели кальция крови неминуемо приводят к повышенному его выведению через почки.

Таким образом, в данном случае обилие жалоб могло быть частично ассоциировано с гиперкальциемией на фоне передозировки альфакальцитриолом. В отделении доза препарата была редуцирована до 2,5 мкг в сутки с рекомендацией последующего лабораторного контроля крови и мочи. Для коррекции сопутствующей недостаточности витамина D к терапии присоединен колекальциферол по 7000 МЕ/сут в течение 4 нед с переходом на поддерживающую дозу в 2000 МЕ/сут через 1 месяц. Не исключается, что сохраняющаяся симптоматика могла быть следствием сопутствующей психосоматической реакции фиксирования самочувствия с уже известными и ожидаемыми проявлениями заболевания, что было подтверждено по результатам осмотра психоневролога.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описаны случаи выраженной гиперкальциемии на фоне передозировки препаратов витамина D и кальция у пациентов с гипопаратиреозом, в том числе на фоне приема дигидротахистерола (повышение значений кальция общего до 3,7–4,97 ммоль/л) [5, 6] и альфакальцитриолола (повышение значений кальция общего до 4,26 ммоль/л) [7]. Также имеются данные о развитии молочно-щелочного синдрома у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, получающих большие дозы препаратов кальция [8, 9].

В обоих клинических случаях представлены суточные профили пациенток с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения альфакальцитриолом. Несмотря на то что при терапии отмечались целевые показатели кальция и фосфора крови в ранние утренние часы, суточный профиль кальциемии продемонстрировал хроническую передозировку препаратом.

Немаловажным является знание фармакокинетики назначаемых лекарственных препаратов. После приема внутрь альфакальцитриол полностью всасывается в тонком кишечнике, максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 8–18 ч, период полувыведения из крови — 3 ч. Таким образом, для поддержания более сглаженного беспикового профиля кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом рекомендуется распределение суточной дозы препарата в течение дня.

Следует отметить, что при отсутствии нарушений фосфорно-кальциевого обмена суточный профиль секреции ПТГ характеризуется циркадианным характером, уровень кальция крови также непостоянен в течение суток и имеет периоды максимальных и минимальных значений. Так, уровень кальция сыворотки крови максимален вечером (около 20:00) и минимален в ночные часы (02:00–04:00) [10], что согласуется с фазами секреции ПТГ. Пациенты с гипопаратиреозом не имеют циркадианного ритма ПТГ, и нормокальциемия поддерживается регулярным приемом препаратов и пищи, богатой кальцием. Снижение уровня кальция в вечернее и ночное время обусловлено отсутствием приема препаратов, и в этих условиях возможным решением может быть как можно более поздний прием вечерней дозы лекарств.

При курации пациентов с гипопаратиреозом необходимо активно выявлять не только симптомы гипокальциемии (судороги, парестезии, повышенный мышечный тонус), но и время возникновения данных состояний, что позволит персонифицированно подходить к подбору схемы лечения для поддержания более стабильного уровня кальция в течение суток. Для исключения сопутствующего психосоматического компонента в некоторых случаях может потребоваться консультация смежных специалистов, в том числе психоневролога.

Определение принадлежности пациента с гипопаратиреозом к той или иной группе в зависимости от степени контроля над заболеванием может помочь клиницисту в выборе тактики ведения и лечения, а также кратности наблюдения. Нашими коллегами были предложены следующие показатели, оказывающие важное влияние на компенсацию заболевания, которые легли в основу формирования матрицы представления о пациенте с хроническим гипопаратиреозом (рис. 3) [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день гипопаратиреоз остается единственным эндокринным заболеванием, для которого гормональная терапия не нашла широкого применения.

Для поддержания целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена в течение суток используется стандартная терапия с назначением активных метаболитов/аналогов витамина D и препаратов кальция. Данное лечение не может восполнить все эффекты ПТГ и связано с рисками развития осложнений заболевания, в частности, патологии почек. Курация пациента с хроническим гипопаратиреозом требует от специалистов-эндокринологов персонализированного подхода как к диагностике, в том числе с применением суточного профиля кальциемии, так и к подбору схем медикаментозного лечения и активной наблюдательной тактике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90039.

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

Участие авторов. Ковалева Е.В. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Еремкина А.К. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию и дизайн 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.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(1):106-124. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000015>
2. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):822-831. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3368>
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-G20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
4. Iqbal K, Dass N, Gip C, et al. Defining the Characteristics of Chronic Hypoparathyroidism Not Adequately Controlled on Conventional Therapy: Consensus Findings of Three European Delphi Panels. *Adv Ther.* 2019;36(11):3007-3016. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01102-5>
5. Jensterle M, Pfeifer M, Sever M, Kocjan T. Dihydraticholesterol intoxication treated with pamidronate: a case report. *Cases J.* 2010;3(1):78. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-1626-3-78>
6. Quack I, Zwernemann C, Weiner S, et al. Dihydraticholesterol Therapy for Hypoparathyroidism: Consequences of Inadequate Monitoring. Five Cases and a Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(07):376-380. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-865724>
7. Tingsarat W, Lertanarit C, Kongkit J, Snaboon T. Hypercalcemic Crisis in a Patient with Post-Surgical Hypoparathyroidism. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:1-2. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3503651>
8. Somani S. An unusual case of hypercalcemia in a patient of concomitant hypoparathyroidism and celiac disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016;13(1):51-53. doi: <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.1.051>
9. Skwarek A, Pachucki J, Bednarczyk T, et al. Milk-alkali syndrome (MAS) as a complication of the treatment of hypoparathyroidism. *Endokrynol Pol.* 2018;69(2):200-204. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0015>
10. 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>

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]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com

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., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Серия клинических случаев // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 175-179. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12729>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kovaleva EV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Daily calcium profile in diagnosis of hypo- and hypercalcemia in patients with chronic hypoparathyroidism. Clinical case series. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):175-179. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12729>

ЧАСТОТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ У ЖЕНЩИН 25–45 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА



© О.Д. Рымар*, С.М. Воевода, Е.В. Шахтшнейдер, Е.М. Стахнева, С.В. Мустафина, Л.В. Щербакова

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Обоснование. Гиперпролактинемия является одним из распространенных гипоталамо-гипофизарно-эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста, с наибольшей частотой в возрасте 25–44 лет. Помимо влияния на репродуктивную систему, важно изучение эффектов пролактина на различные звенья метаболизма. Имеющиеся данные указывают на то, что результат воздействия пролактина на метаболизм зависит от его уровня. В связи с этим актуально изучение связи разных уровней пролактина с антропометрическими параметрами, показателями липидного и углеводного обмена у женщин молодого возраста.

Цель. Изучить частоту метаболического синдрома (МС) и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет с различными уровнями пролактина.

Методы. Дизайн работы — поперечное исследование. Обследована случайная популяционная подвыборка женщин 25–45 лет. Исключались беременные и осуществляющие грудное вскармливание, женщины с макропролактиномой, принимающие нейролептики. Проведен сбор информации с помощью структурированного вопросника, включающего, в том числе, вопросы по наличию беременностей, родов, нарушений менструального цикла, выполнены клинический осмотр, антропометрические измерения, биохимические и гормональные анализы крови. Проведена статистическая обработка данных.

Результаты. С учетом критериев включения и исключения в настоящем анализе представлены данные 401 женщины, средний возраст обследованных $36,14 \pm 6,19$ года. Не получено различия в показателях тиреотропного гормона и пролактина (ПРЛ) в возрастных группах 25–34 и 35–45 лет. По данным опроса, сопоставима частота заболеваний щитовидной железы в изучаемых группах. Каждая пятая женщина указала на нарушения менструального цикла. Среди женщин 25–45 лет менее благоприятные метаболические показатели имеют женщины с низко-нормальными значениями ПРЛ (медиана (Ме)=4,49 [3,52; 5,41] нг/мл). МС выявлен у 28%, с преимущественным увеличением частоты абдоминального ожирения — 55%, повышения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности — 63%. Женщины, имеющие высокие значения ПРЛ (Ме=41,35 [34,78; 45,88] нг/мл), также имеют неблагоприятный метаболический профиль: МС выявлен у 47%, абдоминальное ожирение — 56%, артериальная гипертензия — 39%.

Заключение. У женщин 25–45 лет низкие и высокие значения ПРЛ чаще связаны с метаболическим нездоровьем. Значения ПРЛ от 7,8 до 28 нг/мл, т.е. условно определяемые как нормальные, высоконормальные и на уровне умеренной гиперпролактинемии, способствуют поддержанию благоприятного метаболического профиля. При решении вопроса о лечении женщин с гиперпролактинемией неопухолевой этиологии важно оценивать метаболический статус, расширяя свои представления о ПРЛ как о гормоне, связанном только с лактацией и с гипофизарно-гонадной осью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролактин; гиперпролактинемия; метаболический синдром; ожирение; липиды.

THE FREQUENCY OF METABOLIC SYNDROME AND ITS INDIVIDUAL COMPONENTS IN WOMEN AGED 25–45 YEARS, DEPENDING ON THE LEVEL OF PROLACTIN

© Oksana D. Rymar*, Svetlana M. Voevoda, Elena V. Shachtshneider, Ekaterina M. Stakhneva, Svetlana V. Mustafina, Lilia V. Shcherbakova

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Hyperprolactinemia is one of the most common hypothalamic-pituitary-endocrine disorders in women of reproductive age, with the highest frequency at the age of 25–44 years. In addition to influencing the reproductive system, it is important to study the effects of prolactin (PRL) on various metabolic links. Available data indicate that the effect of PRL on metabolism depends on its level. In this regard, the study of the relationship of different levels of PRL with anthropometric parameters, indicators of lipid and carbohydrate metabolism in young women is relevant.

AIM: To study the frequency of metabolic syndrome (MS) and its individual components in women aged 25–45 years with different levels of prolactin.

MATERIALS AND METHODS: Work design — cross-sectional research. A random population sample of women 25–45 aged was examined. Pregnant and breastfeeding women with macroprolactinoma, and taking antipsychotics were excluded. Information was collected using a structured questionnaire, including, but not limited to, the presence of pregnancies, childbirth, menstrual irregularities, and a clinical examination, anthropometric measurements, biochemical and hormonal blood analyzes were performed. Statistical data processing was carried out.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: According to the inclusion and exclusion criteria, this analysis presents data from 401 women, the average age of the examined was 36.14 ± 6.19 years. There was no difference in the levels of thyroid-stimulating hormone and prolactin (PRL) in the age groups of 25–34 and 35–45 years. According to the survey, the incidence of thyroid diseases in the studied groups is comparable. Every fifth woman indicated menstrual irregularities. Among women 25–45 years old, women with low-normal PRL values ($Me = 4.49 [3.52; 5.41]$ ng/ml) have more unfavorable metabolic indicators. Metabolic syndrome (MS) was detected in 28%, with a predominant increase in the frequency of abdominal obesity — 55%, hypercholesterolemic LDL — 63%. Women with high PRL ($Me = 41.35 [34.78; 45.88]$ ng / ml) also have an unfavorable metabolic profile: MS was detected in 47%, abdominal obesity — 56%, hypertension — 39%.

CONCLUSIONS: In women 25–45 years old, low and high PRL values are more often associated with metabolic ill health. PRL values are from 7.8 to 28 ng / ml, i.e. conditionally defined as normal, highly normal and at the level of moderate hyperprolactinemia contribute to the maintenance of a favorable metabolic profile. When deciding on the treatment of women with non-tumor etiology hyperprolactinemia, it is important to assess the metabolic status, expanding their understanding of PRL as a hormone associated only with lactation and with the pituitary-gonad axis.

KEYWORDS: prolactin; hyperprolactinemia; metabolic syndrome; obesity; lipids.

ОБОСНОВАНИЕ

Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных гипоталамо-гипофизарно-эндокринных нарушений среди женщин репродуктивного возраста. В исследовании PROLEARS показано, что самая высокая частота гиперпролактинемии была обнаружена у женщин в возрасте 25–44 лет [1]. Помимо влияния на репродуктивную систему, важно изучение эффектов пролактина (ПРЛ) на различные звенья метаболизма [2]. Обширные клинические и экспериментальные данные указывают на то, что результат воздействия ПРЛ на метаболизм зависит от уровня циркулирующего гормона. По мнению большинства исследователей, патологическая гиперпролактинемия с чрезвычайно высокими значениями, обусловленная пролактиномой, связана с ожирением, нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью как у мужчин, так и у женщин [36]. Не так много исследований, изучающих влияние ПРЛ, находящегося в пределах и выше физиологического порога, на метаболический гомеостаз. В немногочисленных работах показано, что «более высокие» (в пределах и выше физиологического диапазона 25 мкг/л, или 525 мЕД/л) уровни ПРЛ способствуют благоприятному метаболическому гомеостазу при диабете и метаболических изменениях, вызванных ожирением [7]. В разные годы в ряде клинических и экспериментальных работ было показано, что низкие уровни ПРЛ связаны с неблагоприятным метаболическим профилем [8–10]. Нужно отметить, что метаболические последствия низконормальных значений и гиперпролактинемии у женщин молодого возраста в большей степени мало изучены. Отсутствуют исследования распространенности метаболического синдрома (МС) и его компонентов у молодых женщин с разным уровнем ПРЛ неопухолевой природы. В связи с этим актуально изучение связи разных уровней ПРЛ с антропометрическими параметрами, показателями липидного и углеводного обменов у женщин молодого возраста.

ЦЕЛЬ

Изучить частоту МС и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет с различными уровнями пролактина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в скрининг-центре Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН. Гормональное и биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества.

Продолжительность исследования. Набор материала продолжался в период с 2013 по 2017 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Обследована одна популяция.

Критерии включения: в исследование были включены женщины 25–45 лет.

Критерии исключения: беременные и осуществляющие грудное вскармливание, наличие макропролактинемы или прием нейролептиков.

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

Данное исследование выполнено на материале репрезентативной выборки из неорганизованной популяции женщин 25–45 лет, обследованных в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению». Описание формирования выборки представлено ранее [11]. Расчет необходимого объема подвыборки осуществляли с учетом литературных данных о распространенности гиперпролактинемии у женщин молодого возраста [1]. Объем подвыборки рассчитан по формуле [12]:

$$N = 15,4 \times (p \times (1-p)) / W^2,$$

где: p — ожидаемое значение вероятности случайного события; W — ширина доверительного интервала для значения вероятности. По этой формуле минимальный объем изучаемой подвыборки молодых женщин составил 246 человек. Проведена процедура формирования простой случайной подвыборки с помощью генератора случайных чисел.

Дизайн исследования

Проведено одномоментное наблюдательное одноцентровое поперечное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Проведен сбор информации с помощью структурированного опросника, включающего, в том числе, вопросы по наличию беременностей, родов, нарушений менструального цикла, привычке курения. Всем женщинам проведены антропометрические измерения (рост, вес с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)). Измерение роста проводили стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартном ростомере с точностью 0,5 см. Массу тела определяли без верхней одежды и обуви, на стандартных рычажных весах, прошедших метрологический контроль (точность измерения составляла 0,1 кг). Измерение АД проводилось трехкратно. Проводился забор крови из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (-70°C). Были определены показатели глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ПРЛ и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови.

Основной исход исследования

В репрезентативной выборке женщин 25–45 лет с разным уровнем пролактина неопухолевого генеза изучены частота МС и его отдельных компонентов.

Дополнительные исходы исследования

Проанализированы данные о нарушениях менструального цикла, наличии заболеваний щитовидной железы, табакокурении; их ассоциации с ПРЛ среди обследованных женщин. Изучены показатели ПРЛ при разных значениях компонентов МС и наличии МС у женщин 25–45 лет.

Анализ в подгруппах

Участницы исследования были разделены на возрастные подгруппы 25–34 и 35–45 лет, которым даны клинико-лабораторные характеристики. Дополнительно для изучения метаболических показателей все женщины были разделены на 4 подгруппы с разным уровнем ПРЛ (по 25% в каждой).

Методы регистрации исходов

Наличие нарушений менструального цикла, заболеваний щитовидной железы в анамнезе, привычки курения оценивали с помощью анализа данных структурированного вопросника. Наличие МС устанавливалось на основании критериев американского руководства NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001) [13], Всероссийского научного общества

кардиологов (ВНОК, 2009, второй пересмотр) [14]. NCEP ATP III (2001) — три и более из нижеперечисленных компонентов: ОТ больше 88 см у женщин, $\text{TГ} \geq 1,7$ ммоль/л, $\text{ХС-ЛВП} < 1,3$ ммоль/л у женщин, $\text{АД} \geq 130/85$ мм рт. ст., содержание глюкозы в крови $\geq 6,1$ ммоль/л. ВНОК (2009) — ОТ больше 80 см у женщин плюс наличие двух из следующих критериев: $\text{АД} \geq 130/85$ мм рт. ст., $\text{TГ} \geq 1,7$ ммоль/л, $\text{ХС-ЛПВП} < 1,2$ ммоль/л у женщин, $\text{ХС-ЛПНП} > 3,0$ ммоль/л, глюкоза плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л.

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows (v.13), проведены автоматизированная проверка базы данных и статистический анализ. Характер распределения непрерывных показателей оценивался по тесту Колмогорова–Смирнова. Проведенная оценка указывает на наличие у всех непрерывных показателей ненормального распределения ($p > 0,05$). Данные представлены как абсолютные (n) и относительные величины (%), а также как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение, Me (25; 75), где Me — медиана, 25-й и 75-й процентиля. Изучаемые показатели представлены в квартилях ПРЛ. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением произведено с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, внутригрупповые корреляции признаков оценивались при расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Оценка ассоциаций признаков проводилась с помощью однофакторного анализа с использованием таблиц сопряженности, также оценивалось отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ). Долевое различие признаков вычислялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН протокол No 10 от 21.01.2014 г. Перед началом исследования все участники подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

С учетом критериев включения и исключения в настоящий анализ представлены данные 401 женщины, средний возраст обследованных $36,14 \pm 6,19$, медиана 36,25 [30,88; 41,54] года.

Основные результаты исследования

Основные характеристики обследованных женщин представлены в таблицах 1, 2. Среди женщин с возрастом (во 2-й возрастной группе по отношению к 1-й) наблюдается статистически значимое увеличение веса, ИМТ, ОТ, ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, глюкозы плазмы натощак, систолического и диастолического артериального давления. Во 2-й возрастной группе выше частота избыточной массы тела и ожирения, абдоминального ожирения (АО), артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии и повышенного уровня ХС-ЛПНП (гиперХС-ЛПНП),

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики женщин 25–45 лет (M±SD и Me (25; 75))

Показатели	Вся выборка (n=401)	Возрастная группа, лет		p
		25–34 (n=177)	35–44 (n=224)	
Возраст, лет	36,14±6,19 36,25 (30,88; 41,54)	30,15±2,96 30,25 (28; 32,67)	40,88±3,28 41,17 (38,02; 43,58)	<0,001
Рост, см	164,66±6,20 164,51 (160,0; 168,55)	165,21±5,95 165,52 (161,25; 170,01)	164,23±6,38 164,01 (160,02; 168,03)	0,116 0,073
Вес, кг	69,65±16,81 65,95 (57,55; 76,95)	67,51±17,46 64,20 (55,20; 72,75)	71,35±16,11 68,20 (59,50; 79,0)	0,023 0,002
ИМТ, кг/м ²	25,67±5,98 24,29 (21,63; 28,34)	24,69±6,04 23,43 (20,45; 27,0)	26,45±5,82 25,33 (22,21; 29,27)	<0,001
ИМТ, n/%	<18,5 кг/м ²	17/4,3	1/0,4	<0,001
	18,5–24,9 кг/м ²	202/50,5	106/47,5	0,170
	≥25 кг/м ²	181/45,3	116/52,0	0,002
	≥30 кг/м ²	78/19,5	51/22,9	0,056
ОТ, см	81,71±13,45 78,9 (72,0; 89,7)	78,86±13,23 76,0 (69,0; 86,3)	83,97±13,22 81,0 (74,3; 92,0)	<0,001
ОТ ≥80 см, n/%	189/47,3	66/37,3	123/55,2	<0,001
ОТ ≥88 см, n/%	110/27,5	36/20,3	74/33,2	0,004
САД, мм рт. ст.	115,96±14,68 114,0 (106,5; 122,5)	112,60±11,00 112,5 (105,3; 120,5)	118,61±16,59 116,5 (108,0; 126,4)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	75,79±10,17	73,39±8,73 73,0 (66,5; 79,5)	77,69±10,82 76,5 (70,0; 84,9)	<0,001
АГ ≥140/90 мм рт.ст., n/%	44/11,0	9/5,1	35/15,6	0,001
АГ ≥130/85 мм рт.ст., n/%	86/21,4	21/11,9	65/29,0	<0,001
Биохимические показатели, ммоль/л				
ГПН	5,61±0,64 5,52 (5,20; 5,94)	5,48±0,60 5,41 (5,10; 5,83)	5,71±0,66 5,62 (5,31; 6,04)	<0,001
ОХС	4,50±0,87 4,91 (4,39; 5,50)	4,85±0,80 4,75 (4,27; 5,27)	5,10±0,91 5,01 (4,53; 5,65)	0,004 0,002
ХС-ЛПВП	1,42±0,29 1,37 (1,21; 1,60)	1,43±0,27 1,39 (1,26; 1,60)	1,41±0,30 1,37 (1,21; 1,57)	0,651 0,312
ХС-ЛПНП	3,10±0,81 3,08 (2,51; 3,59)	2,96±0,75 2,90 (2,40; 3,47)	3,20±0,83 3,19 (2,63; 3,65)	0,003 0,003
ТГ	1,01±0,707 0,85 (0,63; 1,18)	0,95±0,88 0,76 (0,60; 1,08)	1,05±0,55 0,93 (0,69; 1,29)	0,168 0,001
Биохимические показатели, n/%				
ГПН 6,1–6,9 ммоль/л	68/17,0	22/12,5	46/20,5	0,032
ГПН 5,6–6,9 ммоль/л	190/47,5	72/40,7	118/52,7	0,017
ГПН ≥7,0 ммоль/л	6/1,5	2/1,1	4/1,8	0,591
ОХС ≥5,0 ммоль/л	185/46,3	69/39,2	116/51,8	0,012
ТГ ≥1,7 ммоль/л	39/10,1	12/7,4	27/12,1	0,131
ХС-ЛПНП ≥3,0 ммоль/л	207/53,8	74/45,7	133/59,6	0,007
ХС-ЛПВП <1,2 ммоль/л	90/23,4	35/21,6	55/24,7	0,484
ХС-ЛПВП <1,3 ммоль/л	139/36,1	51/31,5	88/39,5	0,108
Диагностирован МС по критериям ВНОК, 2009	91(388)/23,5	21(166)/12,7	70(222)/31,5	<0,001
Диагностирован МС по критериям NCEP ATP, 2001	64(389)/16,5	15(166)/9,0	49(223)/22,0	0,001

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; МС — метаболический синдром. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Гормональные показатели и данные анкетирования женщин 25–45 лет ($M \pm SD$ и Me (25; 75))

Показатели	Вся выборка (n=401)	Возрастная группа, лет		p
		25–34 (n=177)	35–44 (n=224)	
ТТГ, МЕ/мл	1,897±2,165 1,48 (0,99; 2,19)	1,97±2,88 1,42 (0,99; 2,05)	1,84±1,36 1,52 (0,98; 2,28)	0,568 0,371
ПРЛ, нг/мл	13,62±9,60 11,86 (6,61; 17,85)	13,14±9,39 11,28 (6,16; 17,64)	14,00±9,76 12,02 (6,85; 17,88)	0,373 0,434
n/%				
ТТГ >4,0 МЕ/мл	23/5,8	11/6,3	12/5,4	0,712
ТТГ >6,1 МЕ/мл	8/2,0	4/2,3	4/1,8	0,736
ТТГ >10,0 МЕ/мл	2/0,5	2/1,1	0	–
ПРЛ ≥19,5 нг/мл	80/20	33/18,6	47/21	0,561
Нарушение менструального цикла	75 (390)/19,2	36 (173)/20,8	39 (217)/18,0	0,480
Курит	104/25,9	57/32,2	47/21,0	0,011
Бросила курить	94/23,4	46/26,0	48/21,4	0,285
Не курит	203/50,6	74/41,8	129/57,6	0,002
АИТ	25/6,2	8/4,5	17/7,6	0,208
Зоб и/или очаговые изменения ЩЖ	47/11,7	21/11,9	26/11,6	0,937
ДТЗ	5/1,2	2/1,1	3/1,3	0,851
Операция на ЩЖ	2/0,5	0	2/0,9	–

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; ПРЛ — пролактин; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ДТЗ — диффузно-токсический зоб; ЩЖ — щитовидная железа. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

гипергликемии натощак; отмечено статистически значимое увеличение частоты МС независимо от использованного критерия.

Далее проведен анализ частоты дефиниций МС и МС в квартилях значений ПРЛ. Из анализа исключены женщины с показателями ТТГ, выходящими за границы референсных значений, т.к. ранее было показано, что проатерогенные изменения липидного спектра проявляются уже при субклиническом гипотиреозе, разрабатывается концепция о повышении уровней ТТГ как компоненте МС с ключевой ролью инсулинорезистентности [15, 16]. Во всех квартилях ПРЛ обнаружена одинаковая частота МС. Не получено разницы в частоте АГ, гипергликемии в квартилях ПРЛ. Однако обнаружено наибольшее количество женщин с ОТ более 80 см в Q1 ПРЛ vs Q4: 55,3 vs 36,2%, $p=0,009$ (ОШ=2,18; 95% ДИ 1,22–3,92), как и с гиперХС-ЛПНП в Q1 ПРЛ vs Q4: 62,6 vs 48,9%, $p=0,063$, хотя разница не достигла статистической значимости. Напротив, прирост ПРЛ ассоциируется с увеличением частоты гипоХС-ЛПВП: Q2 ПРЛ vs Q4: 16,3 vs 32,6%, $p=0,011$ (ОШ=2,48; 95% ДИ 1,23–5,02); Q2 ПРЛ vs Q4: 27,2 vs 46,7%, $p=0,007$ (ОШ=2,35; 95% ДИ 1,27–4,35) соответственно (табл. 3).

При анализе процентного соотношения компонентов МС в квартилях ПРЛ у женщин с гиперпролактинемией (более 19,5 нг/мл) ($n=74$) получено, что в Q4 ПРЛ (Me=41,35 [34,78;45,88]) наибольшее количество женщин с ОТ более 80 см — 56%, с АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. — 39%, с наличием МС — 47 и 39% (табл. 4).

Таким образом, более неблагоприятные метаболические показатели имеют женщины с низконормальными значениями ПРЛ (Me=4,49 [3,52; 5,41] нг/мл). МС выявлен

у 28%, с преимущественным увеличением частоты АО — 55%, гиперХС-ЛПНП — 63%. Женщины, имеющие высокие значения ПРЛ (Me=41,35 [34,78;45,88] нг/мл), также имеют неблагоприятный метаболический профиль: МС обнаружен у 47%, АО — 56%, АГ — 39%.

Дополнительные результаты исследования

В более молодой возрастной группе больше курящих женщин, каждая третья женщина указала, что курит в настоящее время; больше женщин с ИМТ $<18,5$ кг/м². По данным опроса сопоставима частота АИТ (аутоиммунного тиреоидита), ДТЗ (диффузно-токсического зоба), структурных нарушений щитовидной железы в изучаемых возрастных группах. Каждая пятая женщина в обеих группах указала на нарушения менструального цикла.

Так как значения ПРЛ и ТТГ сопоставимы в возрастных группах 25–34 и 35–45 лет, дальнейший анализ проводился на объединенной группе женщин 25–45 лет. При проведении корреляционного анализа Спирмена получены ассоциации ПРЛ с нарушениями менструального цикла ($r=0,230$, $p=0,001$); слабая положительная связь с ТТГ ($r=0,100$, $p=0,046$).

Были изучены показатели ПРЛ при наличии/отсутствии МС и его компонентов у женщин 25–45 лет (табл. 5). Из анализа исключены женщины с показателями ТТГ, выходящими за границы референсных значений. Показано, что средние значения ПРЛ не различались у женщин с и без МС и при анализе отдельных компонентов МС.

Нежелательные явления

Нежелательные явления за время проведения исследования не зарегистрированы.

Таблица 3. Процентное соотношение компонентов метаболического синдрома в квартилях пролактина у женщин в популяционной выборке 25–45 лет

Показатели	Квартили пролактина, Ме (25; 75) нг/мл							
	1		2		3		4	
	(n=94)		(n=95)		(n=95)		(n=95)	
	35,5±5,8 года		36,0±6,3 года		36,4±6,5 года		36,8±6,4 года	
	4,49 [3,52; 5,41]		9,11 [7,84; 10,63]		14,36 [12,92; 15,79]		22,71 [19,64; 28,03]	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ОТ ≥80 см (ВНОК, 2009)	52	55,3	44	46,3	48	50,5	34	36,2*
ОТ ≥88 см (NCEP ATR, 2001)	25	26,6	30	31,6	26	27,4	20	21,3
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л	9	9,9	11	12,0	8	9,0	8	8,7
ХС-ЛПВП <1,2 ммоль/л (ВНОК, 2009)	23	25,3	15	16,3	16	18,0	30	32,6 [#]
ХС-ЛПВП <1,3 ммоль/л (NCEP ATR, 2001)	36	39,6	25	27,2	26	29,2	43	46,7**
ХС-ЛПНП >3,0 ммоль/л (ВНОК, 2009)	57	62,6	46	50,0	46	51,7	45	48,9 [^]
АД ≥130/85 мм рт.ст.	22	23,4	26	27,4	15	15,8	19	20,0
Глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л	15	16,1	13	14,1	17	17,9	18	18,9
Диагностирован МС по критериям ВНОК, 2009	26	28,3	19	20,7	20	22,0	19	20,9
Диагностирован МС по критериям NCEP ATR, 2001	14	15,2	16	17,4	14	15,4	16	17,2

Примечание. ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МС — метаболический синдром. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

* $p_{\text{ОТ} \geq 80 \text{ см}} = 0,009$, уровень статистической значимости между 1 и 4 квартилями.

[#] $p_{\text{ХС-ЛПВП} < 1,2 \text{ ммоль/л}} = 0,011$, уровень статистической значимости между 2 и 4 квартилями.

** $p_{\text{ХС-ЛПВП} < 1,3 \text{ ммоль/л}} = 0,007$, уровень статистической значимости между 2 и 4 квартилями.

[^] $p_{\text{ХС-ЛПНП} > 3,0 \text{ ммоль/л}} = 0,063$, уровень статистической значимости между 1 и 4 квартилями.

Таблица 4. Процентное соотношение компонентов метаболического синдрома в квартилях пролактина у женщин 25–45 лет с гиперпролактинемией

Показатели	Квартили пролактина, Ме (25; 75), нг/мл								p ₁₋₄
	1		2		3		4		
	35,6±5,3 20,52		38,2±6,8 23,24		36,3±6,7 26,84		38,0±6,9 41,35		
	[19,81; 21,33]		[22,35; 23,78]		[25,45; 28,44]		[34,78; 45,88]		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ОТ >80 см (ВНОК, 2009)	4	22,2	8	42,1	8	42,1	10	55,6*	0,040
ОТ >88 см (NCEP ATR, 2001)	2	11,1	7	36,8	3	15,8	5	27,8	0,238
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л	0	-	0	-	3	15,8	5	29,4	-
ХС-ЛПВП <1,2 ммоль/л (ВНОК, 2009)	5	27,8	7	41,2	4	21,1	6	35,3	0,586
ХС-ЛПВП <1,3 ммоль/л (NCEPATR, 2001)	5	27,8	10	58,8	8	42,1	8	47,1	0,316
ХС-ЛПНП >3,0 ммоль/л (ВНОК, 2009)	8	44,4	12	70,6	10	52,6	7	41,2	0,312
АД ≥ 130/85 мм рт.ст.	1	5,6	5	26,3	5	26,3	11	38,9 [#]	0,016
Глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л	2	11,1	4	21,1	3	15,8	3	16,7	0,878
Диагностирован МС по критериям ВНОК, 2009	1	5,6	5	29,4	4	21,1	8	47,1 [^]	0,005
Диагностирован МС по критериям NCEPATR III, 2001	1	5,6	4	23,5	3	15,8	7	38,9 ^{##}	0,022

Примечание. ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МС — метаболический синдром. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 5. Показатели пролактина при наличии/отсутствии метаболического синдрома и его компонентов у женщин 25–45 лет

Показатели	ПРЛ (M±SD)	p
ОТ ≥80 см (ВНОК, 2009)	12,78±9,48	0,154
ОТ <80 см	14,17±9,29	
ОТ ≥88 см (NCEP ATR, 2001)	12,87±8,89	0,420
ОТ <88 см	13,75±9,58	
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л	14,57±11,22	0,473
Триглицериды <1,7 ммоль/л	13,39±9,14	
ХС-ЛПВП <1,2 ммоль/л (ВНОК, 2009)	14,73±10,56	0,172
ХС-ЛПВП ≥1,2 ммоль/л	13,14±8,95	
ХС-ЛПВП <1,3 ммоль/л (NCEP ATR, 2001)	14,34±10,08	0,209
ХС-ЛПВП ≥1,3 ммоль/л	13,05±8,92	
АД ≥130/85 мм рт.ст.	13,77±10,71	0,793
АД <130/85 мм рт.ст.	13,46±9,01	
Глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л	14,06±9,43	0,663
Глюкоза плазмы натощак <6,1 ммоль/л	13,49±9,43	
ХС-ЛПНП ≥3,0 ммоль/л (ВНОК, 2009)	13,04±9,66	0,304
ХС-ЛПНП <3,0 ммоль/л	14,05±8,99	
МС по критериям ВНОК, 2009	13,98±11,30	0,577
Лица без МС	13,33±8,69	
МС по критериям NCEP ATR, 2001	15,12±11,00	0,168
Лица без МС	13,28±9,12	

Примечание. ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МС — метаболический синдром. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование выполнено в г. Новосибирске, который является типичным для Сибири крупным индустриальным центром. Были обследованы женщины Октябрьского района — типичного для Новосибирска по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения. Репрезентативная выборка женщин в возрасте 25–45 лет сформирована по таблицам случайных чисел на основе избирательных списков. Объем подвыборки определен с помощью генератора случайных чисел. Вышеизложенное позволяет экстраполировать полученные данные на целевую популяцию.

Резюме основного результата исследования

Полученные нами данные свидетельствуют, что низкие и высокие уровни ПРЛ неопухолового генеза связаны с ухудшением метаболических показателей у женщин молодого возраста. Женщины с показателями ПРЛ на уровне нормальных, высоконормальных значений и умеренной гиперпролактинемии имеют благоприятный метаболический профиль. В настоящее время при обследовании пациенток с гиперПРЛ необходимо учитывать плейотропные эффекты ПРЛ.

Обсуждение основного результата исследования

В последние годы накапливаются сведения о том, что, помимо увеличения массы тела, патологическая гипер-

пролактинемия сопровождается гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, АГ, дислипидемией, нарушением эндотелиальной функции, активацией медленно прогрессирующего воспаления [2–5]. Как отмечают многие авторы, метаболическим последствиям гиперпролактинемии неопухолового генеза в течение многих лет не уделяется должного внимания.

В изучаемой выборке женщин распространенность ожирения составила 20%, АО — 47%, гиперХС-ЛПНП — 54%, гипоХС-ЛПВП — 23%, АГ — 21%, гипергликемии — 17%, гиперТГ — 10%. Частота МС (ВНОК, 2009) — 23,5%, по критериям NCEP ATR (2001) — 16,5%. 26% женщин курят в настоящее время. С нашими данными сопоставимы результаты, представленные ранее Рагино Ю.И. и соавт. на большей выборке, которые явились прогностически неблагоприятными в отношении кардиоваскулярной патологии среди молодых женщин г. Новосибирска [17].

По данным опроса, частота АИТ, ДТЗ, структурных нарушений щитовидной железы в изучаемых возрастных группах женщин не различалась. Каждая пятая женщина в обеих группах указала на нарушения менструального цикла. Так как средние значения и показатели медианы ПРЛ и ТТГ сопоставимы в возрастных группах 25–34 и 35–45 лет, дальнейший анализ метаболических показателей проводился на объединенной группе женщин 25–45 лет. Yázmín Macotela и соавт. (2020) предлагают для оценки метаболического состояния пациента в зависимости от уровня ПРЛ основываться

на квартильном распределении гормона, а не на общепринятом «нормопрولاктинемическом диапазоне» [18]. Во всей выборке женщин наибольшая частота МС (ВНОК, 2009) — 28% определена в низконормальном диапазоне ПРЛ — в Q1 ($4,39 \pm 1,22$ нг/мл (min 1,49; max 6,51 Мед/мл; Ме 4,49 (3,52; 5,41) нг/мл), с преимущественным увеличением частоты гиперХС-ЛПНП — 63%, АО — 55%. Ранее нами также было показано, что более неблагоприятные метаболические показатели имеют женщины с низконормальными значениями ПРЛ [19]. Наши данные сопоставимы с данными литературы, где в работах с разным дизайном исследователи показывают, что низкий уровень ПРЛ (уровни ниже 7 мкг/л) оказывает негативное влияние на обмен веществ. Две из них представляли собой большие когортные исследования у взрослых, показывающие обратную связь между уровнями ПРЛ и распространенностью СД2 и НТГ (нарушенной толерантностью к глюкозе) [20, 21]. Эти исследования были расширены и подтверждены в разных популяциях [22–25]. В третьем исследовании участвовали дети (средний возраст 10,7 года), и было обнаружено, что низкие уровни ПРЛ имели место при ожирении и были фактором риска для развития МС независимо от других факторов [26].

Концепция низкого уровня циркулирующего ПРЛ как клинического синдрома впервые появилась в 2009 г. в связи с изучением сексуальной дисфункции, при которой у пациентов мужского пола с уровнями ПРЛ в сыворотке менее 5 мкг/л был показан более высокий риск развития МС [27]. Обнаружены более низкие значения ПРЛ у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), чем у пациенток без заболевания. У женщин с СПКЯ ПРЛ отрицательно ассоциируется с такими компонентами МС, как ОТ, гиперТГ и ХС-ЛПНП и с резистентностью к инсулину (НОМА-IR), обнаружена положительная связь с ХС-ЛПВП [28, 29]. У мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени уровни ПРЛ были ниже, чем у контрольных субъектов, и даже ниже у пациентов с тяжелым стеатозом печени по сравнению с теми, у кого болезнь была средней тяжести [30]. Кроме того, низкие уровни ПРЛ во время беременности независимо предсказывают более высокий риск развития послеродового предиабета/диабета [30].

Среди обследованных нами женщин частота МС по критериям ВНОК (2009) в Q2–Q4 ПРЛ (8–28 мг/дл) составила 21–22%, по критериям NCEP ATP (2001) — 15–17%. Как ранее нами было представлено, женщины с уровнем ПРЛ в Q2–Q4 не имеют различий в показателях глюкозы плазмы натощак, ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, и средние значения изучаемых показателей находятся в своих референсных диапазонах [19]. В немногочисленных исследованиях показано, что «более высокие» концентрации ПРЛ (в пределах и выше физиологического диапазона 25 мкг/л, или 525 МЕД/л), но не достигающие чрезвычайно высоких значений, способствуют благоприятному метаболическому гомеостазу [18]. Полученные в нашем исследовании данные сопоставимы с результатами исследования Framingham Heart Study, в которое для изучения ассоциации между ПРЛ в пределах нормального диапазона, изменениями в составе тела и факторами риска ССЗ были отобраны участники из когорты представителей третьего поколения. После отбора с учетом критериев включения/

исключения в изучаемой подгруппе насчитывались 832 участника (335 женщин и 497 мужчин). Средний возраст женщин составил $40,2 \pm 8,7$ года, исходный уровень ПРЛ $11,9 \pm 5,2$ мг/дл, частота МС по критериям NCEP ATP, 2001 — 14%. После 2-кратного обследования с интервалом 6 лет и исключения лиц с повышенным ПРЛ (>30 мг/дл для женщин, >20 мг/дл для мужчин) исследователями показано, что уровень ПРЛ не был связан с вероятностью возникновения гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии или МС у женщин. В многофакторных скорректированных моделях логистической регрессии прирост базового ПРЛ на 5 мг/дл был связан с более высокими шансами низкого уровня ХС-ЛПВП у женщин (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,18–1,91; $p=0,001$), ассоциация сохранилась после коррективки для ИМТ ($p=0,001$). Только у женщин уровень ПРЛ был слабо положительно связан с ОХС ($r=0,05$; $p<0,05$), однако не наблюдалось никакой связи между ПРЛ и гипертензией как одним из компонентов МС (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,65–1,49; $p=0,91$) [32].

Недавнее крупное исследование с участием более 8000 женщин (Исследование здоровья медсестер (NHS), в котором приняли участие женщины в возрасте 30–55 и 43–70 лет; в NHS II — 25–42 и 32–54 лет) показало, что более высокие, но физиологически нормальные концентрации ПРЛ были связаны с более низким риском развития сахарного диабета 2 типа в течение двух десятилетий после наблюдения и после поправки на множественные факторы риска [22]. Отличающиеся от предыдущих публикаций результаты были получены в исследовании, выполненном для оценки состояния здоровья жителей Померании (SHIP), в котором сообщается о независимой положительной связи ПРЛ, находящегося в пределах физиологической нормы, с Ме=6,4 (4,5; 9,3) (исключили лиц с ПРЛ выше 30 мкг/л), с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Медиана возраста женщин в этом исследовании составила 49,2 (35,9; 62,3) года и была выше, чем в нашей работе и в Framingham Heart Study. Среди женщин с уровнем ПРЛ в самом высоком тертиле (по сравнению с самым низким тертилем ПРЛ) зарегистрирован высокий риск смертности (HR 1,66; 95% ДИ 1,08–2,56), со значительным трендом по тертилям ПРЛ (p для тренда $<0,05$) [33]. В нашем исследовании среди женщин, имеющих высокие показатели ПРЛ, — Ме=41,35 [34,78; 45,88], но не достигающих чрезвычайно высоких значений, почти половина имеют МС — 47%, АО — 56%, АГ — 39%, что свидетельствует о метаболическом нездоровье и неблагоприятном прогнозе в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является однократное определение уровня сывороточного ПРЛ у обследованных женщин.

Наличие пролактиномы у женщин с высокими значениями ПРЛ определялось по данным структурированного вопросника и анализа первичной медицинской документации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения ПРЛ от 7,8 до 28 нг/мл, т.е. условно определяемые как нормальные, высококонормальные и на уровне

умеренной гиперпролактинемии, способствуют поддержанию благоприятного метаболического профиля. У женщин молодого возраста низкие и высокие значения ПРЛ чаще связаны с метаболическим нездоровьем. Более половины женщин с низкими и низконормальными уровнями ПРЛ имеют повышение ХС-ЛПНП (63%) и АО (55%). Каждая вторая женщина, имеющая высокие показатели ПРЛ неопухолового генеза, имеет МС (47%), АО (56%), у 39% наблюдается АГ. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности определения ПРЛ у молодых женщин с МС, имеющих отдельные компоненты МС, такие как АО, АГ и повышение уровня ХС-ЛПНП, с целью дальнейшего наблюдения и медикаментозной коррекции. В свою очередь, при решении вопроса о лечении женщин молодого возраста с гиперпролактинемией неопухоловой этиологии важно оценивать метаболический статус, расширяя свои представления о ПРЛ как о гормоне, связанном только с лактацией и с гипоталамо-гонадной осью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию No AAAA-A17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта Президента РФ для ведущих научных школ № НШ-2595.2020.7.

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

Участие авторов. Рымар О.Д. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, участие в написании всех разделов и заключения, утверждение рукописи для публикации; Воевода С.М. — отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Шахтштейнер Е.В. — участие в написании разделов материалы и методы; Стахнева Е.М. — выполнение биохимических и гормональных анализов крови, анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, участие в написании разделов материалы и методы; Мустафина С.В. — коррекция текста рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Щербакова Л.В. — формирование базы данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, участие в написании текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность за помощь в организации проведения исследования: руководителю скрининга д.м.н. Денисовой Д.В., руководителю НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН член-корр. РАН Рагино Ю.И. и академику РАН Воеводе М.И.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Greig N, Leese GP. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1):60-67. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13156>
- Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т. 11. — №1. — С. 5-18. [Romantsova TI. Reproduction and energy balance: the integrative role of prolactin. *Obesity and metabolism*. 2014;11(1):5-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet201415-18>
- Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, et al. Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia*. 1977;13(2):99-104. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00745135>
- Pereira-Lima JFS, Leães CGS, Neto FMF, Barbosa MV, Silva ALM, Oliveira M. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Res J Endocrinol Metab*. 2013;1(1):2. doi: <https://doi.org/10.7243/2053-3640-1-2>
- Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol y Nutr (English Ed)*. 2013;60(6):308-319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.11.009>
- Дзеранова Л.К., Федорова Н.С., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А. Описание клинических портретов пациентов с гиперпролактинемией // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т.15. — №. 3 — С. 65-69. [Dzeranova LK, Fedorova NS, Vorotnikova SY, Pigarova EA. Description of clinical portraits of patients with hyperprolactinemia. *Obesity and metabolism*. 2018;15(3):65-69. (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET9866
- Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(4):276-286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>
- Balbach L, Wallaschofski H, Völzke H, Nauck M, Dörr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord*. 2013;13(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-12>
- Manshaei N, Shakibaei F, Fazilati M, et al. An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type II diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(5):3035-3041. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.007>
- Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine*. 2020;67:331-343. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02170-x>
- Рымар О.Д., Воевода С.М., Денисова Д.В., и др. Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет // *Доктор.Ру*. — 2019. — Т. 165. — №10 — С. 46-51. [Rymar OD, Voevoda SM, Denisova DV, et al. Thyroid-Stimulating Hormone and Prolactin Levels in a Population-based Sample of Women Aged 25 to 45. *DoctorRu*. 2019;165(10):46-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51>
- Bland JM. An Introduction to Medical Statistics, 3rd edition. *Oxford Univ Press*. 2000.
- Pasternak RC. 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) Guidelines on the Detection, Evaluation and Treatment of Elevated Cholesterol in Adults: Adult Treatment Panel III (ATP III). *ACC Curr J Rev*. 2002;11(4):37-45. doi: [https://doi.org/10.1016/S1062-1458\(02\)00670-0](https://doi.org/10.1016/S1062-1458(02)00670-0)
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // *Практическая медицина*. — 2010. — Т. 5. — №44. — С. 81-101. [Rekomendacii ekspertov Vserossijskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma. Vtoroj peresmotr. *Prakticheskaya medicina*. 2010;5(44):81-101. (In Russ.)].
- Мустафина С.В., Рымар О.Д., Симонова Г.И., и др. Функциональное состояние щитовидной железы и липидный профиль крови // *Атеросклероз*. — 2010. — Т. 6. — №2. — С. 15-19. [Mustafina SV, Rymar OD, Simonova GI, et al. Functional state of thyroid gland and lipid blood profile. *Ateroskleroz*. 2010;6(2):15-19. (In Russ.)].
- Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром: основания для медикаментозного вмешательства // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17 — №1. — С. 41-47. [Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: reasons for drug intervention. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):41-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12282>

17. Рагино Ю.И., Облаухова В.И., Денисова Д.В., и др. Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска // *Сибирский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 35. — №1. — С. 167-176. [Ragino Yul, Oblauhova VI, Denisova DV, et al. Abdominal'noe ozhireniei drugie komponenty metabolicheskogo sindroma sredi molodogo naseleniya g. Novosibirsk. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2020;35(1):167-176. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176> Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends EndocrinolMetab*. 2020;31(4):276-286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>.
18. Воевода С.М., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., и др. Связь атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных факторов риска с разным уровнем пролактина у женщин репродуктивного возраста // *Атеросклероз*. — 2018. — Т. 14. — №4. — С. 67-72. [Voevoda SM, Shcherbakova LV, Rymar OD. Association of atherosclerosis-associated cardiovascular risk factors at different levels of prolactin in women of reproductive age. *Ateroskleroz*. 2018;14(4):67-72. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15372/ATER20180407>
20. Balbach L, Wallaschofski H, Völzke H, et al. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord*. 2013;13(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-12>
21. Wang T, Lu J, Xu Y, et al. Circulating Prolactin Associates With Diabetes and Impaired Glucose Regulation: A population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1974-1980. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1893>
22. Li J, Rice MS, Huang T, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia*. 2018;61(12):2549-2560. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4733-9>
23. Wang T, Xu Y, Xu M, et al. Circulating Prolactin and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 2016;184(4):295-301. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwv326>
24. Manshaei N, Shakibaei F, Fazilati M, et al. An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type II diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(5):3035-3041. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.007>
25. Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine*. 2020;67(2):331-343. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02170-x>
26. Chirico V, Cannavò S, Lacquaniti A, et al. Prolactin in obese children: a bridge between inflammation and metabolic-endocrine dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):537-544. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12183>
27. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6(5):1457-1466. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x>
28. Albu A, Florea S, Fica S. Is prolactin the missing link in adipose tissue dysfunction of polycystic ovary syndrome patients? *Endocrine*. 2016;51(1):163-173. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0655-1>
29. Grintborg D, Altinok M, Mumm H, et al. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2014;29(8):1773-1779. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu133>
30. Zhang P, Ge Z, Wang H, et al. Prolactin improves hepatic steatosis via CD36 pathway. *J Hepatol*. 2018;68(6):1247-1255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.035>
31. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, et al. Maternal Serum Prolactin and Prediction of Postpartum β -Cell Function and Risk of Prediabetes/Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1250-1258. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0043>
32. Theriksen KE, Abraham TM, Pedley A, et al. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002640>
33. Haring R, Friedrich N, Völzke H, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1215-1221. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs233>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Рымар Оксана Дмитриевна**, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; адрес 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1 Borisa Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.com

Воевода Светлана Михайловна, аспирант [Svetlana M. Voevoda, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2908-002X>; eLibrary SPIN: 4403-6722; e-mail: sm.voevoda@mail.ru

Стахнева Екатерина Михайловна, к.б.н. [Ekaterina M. Stakhneva, PhD (biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>; eLibrary SPIN: 7154-5094; e-mail: stahneva@yandex.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Shachtshneider, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6108-1025>; eLibrary SPIN: 9453-9067; e-mail: 2117409@mail.ru

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetlana3548@gmail.ru

Щербакова Лилия Валерьевна [Lilia V. Shcherbakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>; eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: 9584792@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рымар О.Д., Воевода С.М., Шахтшнейдер Е.В., Стахнева Е.М., Мустафина С.В., Щербакова Л.В. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 180-189. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12475>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rymar OD, Voevoda SM, Shachtshneider EV, Stakhneva EM, Mustafina SV, Shcherbakova LV. The frequency of metabolic syndrome and its individual components in women aged 25–45 years, depending on the level of prolactin. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):180-189. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12475>

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ACE, AGT, AGTR1, MTHFR И NOS3 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В КОРЕННОЙ МАЛОЧИСЛЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ШОРЦЕВ



© Т.А. Мулерова*, Д.П. Цыганкова, М.Ю. Огарков

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

Обоснование. Проблема повышенного артериального давления в рамках метаболического синдрома (МС) является одной из значимых для современной медицины в связи с прогнозируемым ростом встречаемости в будущем и возрастанием доли смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Цель. Изучить частоту артериальной гипертензии (АГ) в рамках МС в коренной малочисленной популяции Горной Шории и оценить связь уровня экспрессии генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с данной патологией.

Материалы и методы. В выборку вошли 901 человек коренной национальности, проживающие в поселках Горной Шории. Всем участникам измерено артериальное давление, выполнена антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии) согласно стандартным процедурам, произведен забор крови натощак с определением липидного спектра и глюкозы, утренней порции мочи с определением альбумина. Оценка структурно-функционального состояния миокарда и дуплексное сканирование брахицефальных артерий пациентам с АГ проведены методом эхокардиографии. Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и NOS3 (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. У коренного населения Горной Шории частота АГ в сочетании с абдоминальным ожирением и любым другим дополнительным компонентом МС оказалась равной 28,2%. В данной группе пациентов органические изменения в виде гипертрофии миокарда левого желудочка и увеличения толщины комплекса интима-медиа встречались чаще, чем в группе больных только с АГ: 58,0% против 45,1% ($p=0,029$) и 81,9% против 67,0% ($p=0,007$) соответственно. Высокий риск развития АГ в рамках МС определялся носительством аллеля D гена ACE [ОШ=2,45; 95% ДИ 1,05–5,72].

Заключение. Высокая частота распространения повышенного артериального давления в рамках МС подтверждает, что АГ реже проявляется изолированным заболеванием, чаще сочетается с другими компонентами МС — абдоминальным ожирением или нарушениями углеводного и липидного обменов. Установленная генетическая предрасположенность к развитию АГ в рамках МС в конкретной малочисленной когорте шорцев, несомненно, поможет при разработке и реализации популяционных программ профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: этнос; артериальная гипертензия; метаболический синдром; ассоциативные связи; полиморфизм генов-кандидатов.

POLYMORPHIC VARIANTS OF ACE, AGT, AGTR1, MTHFR AND NOS3 CANDIDATE GENES CONNECTED WITH ARTERIAL HYPERTENSION AS PART OF THE METABOLIC SYNDROME AMONG THE SHOR PEOPLE

© Tatiana A. Mulerova*, Darya P. Tsygankova, Mikhail Yu. Ogarkov

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

BACKGROUND: The problem of high blood pressure in the framework of metabolic syndrome (MS) is one of the most important for modern medicine in connection with the predicted increase in the incidence in the future and an increase in the mortality rate from cardiovascular disease.

AIMS: the aim of the study is to examine the frequency of arterial hypertension (AH) as part of the MS among the members of the indigenous population of the Mountain Shoria and to state the degree of the interconnection between the expression level of the candidate genes ACE, AGT, AGTR1, MTHFR and NOS3 and certain health problem.

MATERIALS AND METHODS: The sample included 901 members of the indigenous population living in the settlements of the Mountain Shoria region. All experimental subjects had their blood pressure measured, anthropometry (measurements of height, body weight, waist circumference) taken according to standard procedures, fasting blood taken to determine the lipid spectrum and glucose level, morning urine dose taken and albumin level detected. All the patients with hypertension underwent duplex scanning of the brachycephalic arteries and examination of the structural and functional state of the myocardium was performed using echocardiography. Gene polymorphisms ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and NOS3 (VNTR, 4b/4a) were tested using polymerase chain reaction.

RESULTS: Among the indigenous population of the Mountain Shoria, the frequency of hypertension combined with abdominal obesity and any other additional component of MS was 28.2%. In the group of the patients with, organ changes in

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

the form of left ventricular myocardial hypertrophy and an increase in the thickness of the intima-media complex were more common than in the group of patients with AH alone: 58.0% versus 45.1%, $p = 0.029$ and 81.9% versus 67, 0%, $p = 0.007$, respectively. The high risk of hypertension within the framework of MS was determined by the D allele of the ACE gene [OR = 2.45; 95% CI (1.05-5.72)].

CONCLUSIONS: The high frequency of the spread of high blood pressure within MS confirms that hypertension is less frequently manifested as an isolated disease, more often combined with other components of MS — abdominal obesity or disorders of carbohydrate and lipid metabolism. Stated genetic predisposition to hypertension within the MS in a specific small cohort of the Shors will undoubtedly help in the development and implementation of the health programs.

KEYWORDS: ethnic group; arterial hypertension; metabolic syndrome; associative connections; polymorphism of candidate genes.

ОБОСНОВАНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) остается актуальной проблемой кардиологии, занимая лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы из-за высокой распространенности [1]. В настоящее время значительный интерес представляет взаимосвязь данного заболевания с метаболическими нарушениями. Частое сочетание АГ с абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обменов, наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения понятия «метаболический синдром» (МС) [2]. Распространенность указанной патологии у европейцев составляет 20–30% с примерно равным распределением по полу [3]. В общей популяции она колеблется от 14 до 40%. В России МС встречается среди лиц до 40 лет у 18,6% мужчин и 7,3% женщин, в возрасте от 40 до 55 лет — у 44,4% и 20,8% соответственно [4]. Одним из наиболее часто встречающихся компонентов данного синдрома, по результатам многочисленных эпидемиологических исследований, является АГ. Распространенность АГ у больных с МС составляет 30,5% [5].

Проблема повышенного артериального давления (АД) как компонента МС является одной из значимых для современной медицины в связи с прогнозируемым ростом встречаемости данной патологии в будущем и возрастанием доли смертности от сердечно-сосудистой патологии. Патогенетические звенья АГ при МС определяются развитием гиперинсулинемии. Она, в свою очередь, активирует симпатикоадреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы (РААС), пролиферативные процессы в гладкомышечных клетках сосудов, увеличивает реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефронов. Все это в конечном итоге приводит к спазму сосудов, повышению общего периферического сосудистого сопротивления и росту АД [2]. В свою очередь, метаболические нарушения усугубляют течение АГ. У пациентов с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением регистрируются более высокие цифры как систолического, так и диастолического АД, выше риск кардиальной и васкулярной патологии. Сочетание повышенного АД с нарушениями углеводного и липидного обменов у женщин ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний в 5,9 раза, а у мужчин — в 2,3 раза [5].

Пристальное внимание исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов МС, поиску генов и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома. Выявлены этнические особенности предрасположенности к развитию МС, что подтверждает роль генетических факторов. Значимыми

изменениями при АГ в рамках МС являются мутации генов, ответственных за баланс прессорных и депрессорных патогенетических звеньев. Наиболее актуальными считаются полиморфизмы генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II (AGTR1), 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), эндотелиальной NO-синтазы 3 типа (NOS3). Различные полиморфные состояния указанных генов в определенной степени связаны с АГ, и эти ассоциации носят во многом автономный характер. Однако результаты многочисленных исследований указанных полиморфизмов при АГ неоднозначны, а зачастую и противоречивы. Поэтому популяционно-генетические исследования подчеркивают необходимость учета этнической принадлежности, а также географического района проживания исследуемых пациентов [6].

ЦЕЛЬ

Изучить частоту АГ в рамках МС в коренной малочисленной популяции Горной Шории и оценить связь уровня экспрессии генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с данной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе фельдшерско-акушерских пунктов поселков Ортон, Усть-Кабырза, Шерегеш Горной Шории.

Лабораторное тестирование выполняли на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово. Генотипирование выполняли на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Время исследования. Период 06.2013 г. — 08.2017 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция шорцев, относящаяся к малочисленной коренной популяции юга Западной Сибири.

Критерии включения: возраст от 18 лет, принадлежность к когорте коренной малочисленной популяции — шорцам (к данной этнической группе относятся лица,

у которых не менее двух поколений предков проживают на территории Горной Шории).

Другие критерии включения/невключения не применялись.

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

В поселках Ортон и Усть-Кабырза набор респондентов проводился сплошным методом на основании поименных списков, в поселке городского типа Шерегеш — механическим (систематическим) отбором каждого второго (четного) элемента генеральной совокупности.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное интервенционное выборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Всем участникам проводилось измерение АД, выполнена антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии), произведен забор крови из кубитальной вены локтевого сгиба с оценкой липидного спектра и глюкозы, утренней порции мочи с оценкой альбумина. Определены полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a). У респондентов, включенных в исследование, изучены органы поражения: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) методом эхокардиографии, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) методом доплероэхокардиографии, альбуминурия (АУ).

Методы

После обследования все пациенты с АГ были разделены на две группы: 1-я группа — респонденты только с АГ; 2-я группа — респонденты с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением и любым другим дополнительным компонентом МС.

МС диагностировали по основным критериям Международной Федерации по сахарному диабету (IDF — International Diabetes Federation, 2005 г.) при сочетании основного компонента — абдоминального ожирения (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и дополнительных критериев — АГ (уровень систолического АД (САД) >130 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД (ДАД) >85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия), повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия, снижение уровня липопротеинов высокой плотности <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин, повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак >5,6 ммоль/л.

Измерение АД проводилось по методике ВНОК/РМОАГ (2010 г.) автоматическим прибором Omron. С интервалом не менее 1 мин выполнялось два измерения на каждой руке, производилось одно дополнительное измерение при разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. Минимальное из трех измерений значение принималось за конечное. АГ характеризовалась наличием САД, равного 140 мм рт. ст. и выше, или ДАД, равного 90 мм рт. ст. и выше, или приемом антигипертензивных препаратов.

Исследование структурно-функционального состо-

яния миокарда проводилось методом эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплероэхокардиографии на аппарате Medison Sonoace PICO в М-модальном и двухмерном режимах. Согласно рекомендациям РМОАГ (2019 г.), критериями ГЛЖ считали индекс массы миокарда левого желудочка >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин. Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахицефальных артерий проводили на аппарате Medison Sonoace PICO в положении лежа на спине, с головой, запрокинутой назад и повернутой на 45° в сторону, противоположную обследуемой артерии. Согласно рекомендациям РМОАГ (2019 г.), утолщением интима-медиа стенки каротидных артерий считали толщину КИМ $\geq 0,9$ и/или наличие бляшки. Анализ показателей биологического материала (мочи) производился селективным биохимическим анализатором «КонеЛаб 601». Фотометрическим методом исследовали уровень альбумина мочи. Показатель альбуминурии более 30 мг/сут принимали за повышенный.

Геномная ДНК выделена из замороженной цельной крови (хранившейся в вакуутейнерах с 3-замещенной калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты при температуре -20°C) методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real time PCR) (использовали зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе Applied Biosystems 7900HT (ABI 7900HT), проведение процедуры строго соответствовало протоколу фирмы-производителя (табл. 1). Характеристика генетического тестирования описана авторами в публикации [7].

Этическая экспертиза

Проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово (протокол №10 от 10.06.2015). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки был рассчитан по формуле, представленной Д. Сепетлиевым [8]:

$$n = t^2 \times M \times (100 - M) / \Delta^2,$$

где n — значение выборки; t — доверительный коэффициент, приблизительно равный 2 (1,96); M — полученный процент от общего объема обследованных; Δ — размер неточности (5%). Результатом расчета формулы установлен нижний порог численности осматриваемого коренного населения — 393 человека.

Методы статистического анализа данных. Анализ данных реализовывался с использованием программы Statistica 6.0. Проверка нормальности распределения выборки осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Применялись следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее и стандартное отклонение). Сравнение 2 групп проводилось t -критерием Стьюдента. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий χ^2 . Для оценки отношения шансов (ОШ) применялась многофакторная модель бинарной логистической

Таблица 1. Полиморфные генетические варианты

Ген-кандидат (название, локализация на хромосоме)	Полиморфный маркер	Номер в международной классификации	Генотип	Кол-во генотипированных
ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента, в длинном плече хромосомы 17 в локусе 17q23)	I/D	rs4340	I/I	309
			I/D	
			D/D	
AGT (ген ангиотензиногена, в 1-й хромосоме, локусе q42-43)	c.803T>C	rs699	T/T	216
			T/C	
			C/C	
AGTR1 (ген рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II, на длинном плече 3-й хромосомы 3g21-25)	A1166C	rs5186	A/A	216
			A/C	
			C/C	
MTHFR (ген фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, на хромосоме 1p36.22)	c.677C>T Ala222Val	rs1801133	C/C	309
			C/T	
			T/T	
NOS3 (ген эндотелиальной синтазы 3-го типа, на хромосоме 7q36.1)	4b/4a	VNTR, 4b/4a	4b/4b	308
			4b/4a	
			4a/4a	

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов обеих групп

Признак	Группа пациентов с АГ (n=264)	Группа пациентов с АГ в рамках МС (n=103)	P
Возраст, лет, M±SD	59,0±12,9	59,5±10,9	0,762
Пол (ж/м), %	62,1/97,0*	37,9/3,0	0,0001
Длительность АГ до 5 лет, %	30,0	19,4	0,089
Длительность АГ 5–10 лет, %	29,1	26,1	0,564
Длительность АГ более 10 лет, %	23,7	32,4	0,068
САД, мм рт. ст., M±SD	157,3±20,4	159,8±20,9	0,302
ДАД, мм рт. ст., M±SD	92,1±11,3	93,3±10,0	0,538

Примечания. ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление.

* — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) показателей в группе пациентов с АГ по сравнению с группой пациентов с АГ и МС.

регрессии. Производился расчет 95-процентных доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В эпидемиологическое исследование включен 901 человек (31,5% мужчин и 68,5% женщин). Средний возраст мужчин-шорцев оказался равным $48,2 \pm 16,0$ года, женщин-шорок — $49,5 \pm 15,1$ года. Выделена когорта пациентов с АГ — 367 человек (40,7%), которая в последующем разделена на две группы: 1-я группа — респонденты только с АГ ($n=264$); 2-я группа — респонденты с АГ и метаболическими нарушениями ($n=103$).

Основные результаты исследования

Ранее в опубликованных работах была представлена распространенность АГ у коренного населения Горной Шории — 40,7% (34,9% среди мужчин и 43,4% среди

женщин) [7, 9]. Доля пациентов с повышенным АД в сочетании с абдоминальным ожирением и любым другим дополнительным критерием МС составила 28,2%.

Клиническая характеристика исследуемых респондентов только с АГ и АГ в рамках МС представлена в таблице 2. По возрасту, длительности течения заболевания, показателям САД и ДАД сравниваемые группы не различались. Следует отметить статистически значимые различия по полу: во 2-й группе преобладали женщины (37,9%) в сравнении с мужчинами — 3,0% ($p=0,0001$). Анализ метаболических нарушений продемонстрировал выраженные изменения в группе пациентов с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением. Показатели индекса массы тела и окружности талии, уровни глюкозы и липидного спектра, за исключением холестерина липопротеинов высокой плотности, оказались выше во 2-й группе (табл. 3).

Функциональные регуляторные системы АД и МС генетически детерминированы. В связи с этим в настоящем исследовании в когорте шорцев определены генетические маркеры АГ в рамках МС (табл. 4). Часть

результатов данного исследования была опубликована в виде тезисов на XVI Всероссийском конгрессе по АГ [10]. Из генов-кандидатов РААС (*ACE*, *AGT* и *AGTR1*) с данной патологией ассоциировался полиморфизм только гена *ACE*. Среди носителей генотипа D/D указанного гена АГ в рамках МС встречалась чаще по сравнению с изолированной АГ: 25,5% против 12,3% случаев ($p=0,035$). Таким образом, высокий риск развития АГ в сочетании с абдоминальным ожирением определялся

носительством аллеля D [ОШ=2,45; 95% ДИ 1,05–5,72]. Аллель I рассматривался в качестве протективного в отношении появления АГ в сочетании с компонентами МС [ОШ=0,36; 95% ДИ 0,12–0,98]. Среди носителей генотипа I/I чаще встречались лица только с АГ (48,4%), чем пациенты с АГ в рамках МС — 23,4% ($p=0,003$). Полиморфизм генов *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* и *NOS3* не ассоциировался с АГ в рамках МС.

Таблица 3. Метаболические показатели в исследуемых группах

Признак	Группа пациентов с АГ (n=264)	Группа пациентов с АГ в рамках МС (n=103)	p
ИМТ, кг/м ² , M±SD	24,7±4,3*	32,0±4,5	0,0001
ОТ, см, M±SD	82,8±9,9*	99,3±7,5	0,0001
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,6±1,1*	6,2±1,4	0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,3±1,0*	3,9±1,2	0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,5±0,5	1,3±0,5	0,056
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,5±1,3*	2,1±1,7	0,0003
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,6±1,2*	6,6±2,5	0,0001

Примечания. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

* — статистически значимые отличия ($p<0,05$) показателей в группе пациентов с АГ по сравнению с группой пациентов с АГ и МС.

Таблица 4. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* и *NOS3* с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома

Генотип	Пациенты с АГ, % (n=264)	Пациенты с АГ в рамках МС, % (n=103)	p	ОШ	95% ДИ
Ген <i>ACE</i> , rs4340					
I/I	48,4*	23,4	0,003	0,36	0,12–0,98
I/D	39,3	51,1	0,167	2,30	0,81–6,53
D/D	12,3*	25,5	0,035	2,45	1,05–5,72
Ген <i>AGT</i> , rs699					
T/T	20,0	31,3	0,190	0,73	0,58–12,75
T/C	49,5	37,5	0,240	1,63	0,16–2,42
C/C	30,5	31,3	0,939	0,70	0,15–3,22
Ген <i>AGTR1</i> , rs5186					
A/A	60,8	62,2	0,887	1,90	0,49–7,44
A/C	29,9	27,0	0,744	0,68	0,17–2,78
C/C	9,3	10,8	0,507	0,48	0,32–5,64
Ген <i>MTHFR</i> , rs1801133					
C/C	71,3	70,2	0,888	2,50	0,90–6,97
C/T	27,1	25,5	0,842	3,45	0,17–11,16
T/T	1,6	4,3	0,316	1,10	0,15–25,94
Ген <i>NOS3</i> , VNTR, 4b/4a					
4b/4b	75,0	76,6	0,829	0,64	0,18–2,30
4b/4a	23,3	21,3	0,776	1,53	0,42–5,63
4a/4a	1,7	2,1	0,632	2,31	0,52–87,50

Примечания. ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

* — статистически значимые отличия ($p<0,05$) частот генотипов в группе пациентов с АГ по сравнению с группой пациентов с АГ и МС.

Дополнительные результаты исследования

Далее в коренной этнической группе оценили частоту поражения органов-мишеней у респондентов с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением и обследованных с АГ. В когорте шорцев с АГ в рамках МС ассоциировались более частые органические поражения в виде ГЛЖ [ОШ=1,69; 95% ДИ 1,05–2,68] и утолщения КИМ [ОШ=2,71; 95% ДИ 1,43–5,12] [10]. Так, частота ГЛЖ у пациентов с АГ составила 45,1%, у больных с АГ и абдоминальным ожирением — 58,0% ($p=0,029$); увеличенной КИМ соответственно — 67,0% и 81,9% ($p=0,007$). Средние значения индекса массы миокарда левого желудочка и КИМ также оказались в 1-й группе ниже по сравнению со 2-й: $102,4 \pm 33,8$ г/м² против $111,8 \pm 34,8$ г/м² ($p=0,048$) и $1,02 \pm 0,26$ см против $1,08 \pm 0,22$ см ($p=0,043$) соответственно. Распространенность АУ, как и средние значения альбумина, в обеих группах не различались: 19,5% против 21,6% ($p=0,553$), $26,8 \pm 48,7$ мг/л против $29,9 \pm 54,4$ мг/л ($p=0,437$).

Нежелательные явления

Отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У коренного населения Горной Шории отмечалось более тяжелое течение АГ при сочетании с компонентами МС. У данной категории пациентов чаще встречались органические поражения сердца и сосудов. Установлены ассоциативные связи полиморфизма гена-кандидата *ACE*, кодирующего компоненты РААС, с АГ в рамках МС в когорте шорцев.

Обсуждение основного результата исследования

Медико-социальная значимость АГ в рамках МС заключается в том, что комбинация факторов приводит к более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Сочетание АГ с метаболическими нарушениями у женщин ассоциируется с увеличением риска болезней системы кровообращения в 5,9 раза, у мужчин — в 2,3 раза [5]. С другой стороны, МС является обратимым состоянием, и при соответствующем лечении и усилении профилактических мероприятий можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности его проявлений [11]. В Российской Федерации одним из доминирующих компонентов МС является АГ [12].

В зависимости от возраста, пола и этнического фактора в различных популяциях существенно варьирует распространенность МС при АГ. У коренных жителей Горной Шории МС у пациентов с АГ встречался в 28,2% случаев. Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Италии, — 34% [13]. При обследовании населения Греции распространенность метаболических нарушений среди больных с повышенным АД оказалась равной 23,6% [14]. Близкие к приведенным результаты получены и в популяционных исследованиях Испании, Турции, США, где частота МС колебалась в пределах 20–40% [5].

Субклинические поражения органов-мишеней в виде ГЛЖ, утолщения КИМ, АУ являются важными

маркерами, определяющими прогноз у пациентов с АГ. Одни авторы утверждают, что наличие самого МС является менее значимым предиктором органических изменений, чем специфические индивидуальные компоненты, в частности АГ и ожирение; другие, напротив, свидетельствуют, что МС усиливает воздействие каждого компонента на состояние сердца, сосудов и почек [15]. При обследовании шорцев в настоящем исследовании установлен рост доли респондентов с ГЛЖ и увеличенной толщиной КИМ в группе пациентов с АГ в рамках МС по сравнению с группой с изолированной АГ. Сходные результаты получены на американской выборке ($n=356$): с увеличением числа компонентов МС возрастала частота выявления ГЛЖ и атеросклеротических бляшек [15, 16]. В итальянском исследовании ($n=354$) у пациентов с АГ и МС оказались выше АУ (измеренная как отношение альбумина к креатинину) и индекс массы миокарда левого желудочка [15, 17]. При обследовании работников офисов Санкт-Петербурга в возрасте от 20 до 65 лет установлен рост процента выявления атеросклеротических бляшек при увеличении метаболических нарушений среди больных с АГ [15].

Так как формирование АГ в рамках МС может зависеть от генетических факторов, вовлеченных в процессы регуляции АД, в исследовании Горной Шории изучен вклад генов-кандидатов системы РААС и функции эндотелия в развитие указанной патологии. В когорте шорцев определялся высокий риск метаболических нарушений у пациентов с АГ — генотип D/D гена *ACE*. В работе Proscopius L.M. и соавт. (2010) из генов РААС с повышенным АД в фокусе на МС оказался связан только полиморфизм гена *ACE* [18]. Аналогичные данные по увеличению риска развития МС у носителей аллеля D получены Xi B. и соавт. (2012) в Китае [19], Mittal G. и соавт. (2011) в Индии [20], Fiala S. и соавт. (2011) в Венгрии [21], Herrera C.L. и соавт. (2016) в Чили [22]. При обследовании 417 человек из Колумбии выявлены ассоциации полиморфизма гена *ACE* с инсулинорезистентностью (ОШ=2,79; 95% ДИ 1,58–4,91) [23]. У корейских детей с генотипом D/D гена *ACE* отмечались высокое САД и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, что может определять склонность к развитию МС [24]. Однако не все исследования подтверждают высокую предрасположенность к развитию АГ с метаболическими нарушениями среди носителей аллеля D в гомозиготном состоянии. На примере турецкой популяции данная связь не выявлена [25]. В работе Zotova T.Y. и соавт. (2016) ни один из генов РААС (*ACE*, *AGTR1* и *AGT*) не ассоциировался с изучаемой патологией [26].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Так, в работе оценивалась распространенность АГ в рамках МС только у представителей коренного этноса, в то время как в когорте некоренной национальности не изучалась. Из генов-кандидатов системы РААС рассматривались только три полиморфизма, не анализировались ген-генные взаимодействия. В связи с этим требуется проведение дальнейших исследований по оценке роли метаболических нарушений в реализации генетической предрасположенности к АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота распространения повышенного АД в рамках МС подтверждает то, что АГ реже проявляется изолированно, чаще сочетается с другими компонентами МС — абдоминальным ожирением или нарушениями углеводного и липидного обменов. У коренного населения Горной Шории частота АГ в рамках МС составила 28,2%. Высокий риск развития данного патологического состояния определялся носительством аллеля D гена ACE. Установленная генетическая предрасположенность к развитию АГ в рамках МС в конкретной малочисленной когорте шорцев, несомненно, поможет при разработке и реализации популяционных программ профилактики. С одной стороны, оценка частоты МС способствует оказанию своевременных профилактических мероприятий в группе респондентов с высоким риском развития ССЗ, с другой стороны, МС возможно привлечь в качестве контроля коррекции отдельных его компонентов при лечении пациентов с АГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке Государственного задания на базе ФГБНУ НИИ КПССЗ (регистрационный номер 0546-2019-001).

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

Участие авторов. Мулерова Т.А. — проведение обследования пациентов, разработка концепции и дизайна исследования, анализ результатов, написание статьи; Цыганкова Д.П. — проведение обследования пациентов, составление базы данных пациентов, анализ литературы; Огарков М.Ю. — разработка концепции исследования, редактирование 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

- Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Преимущества и актуальность клинического применения тройной комбинации ингибитора АПФ периндоприла с розувастатином и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — №7. — С. 139-150. [Maksimov ML, Ermolaeva AS, Dralova OV. Advantages and novelty of clinical application of the triple combination for arterial hypertension with dyslipidemia: ACE inhibitor perindopril with rosuvastatin and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;7:139-150. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-139-150>
- Бычина Е.С., Панченкова Л.А., Шелковникова М.Ю., и др. Особенности микроциркуляторных показателей у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом // *Эндокринология (Спецвыпуск)*. — 2017. — С. 53-57. [Bychina ES, Panchenkova LA, Shelkovnikova MO, et al. Data on microcirculatory changes in arterial hypertension is adequately represented in modern publications, but the issue of disorders of microcirculation in comorbid pathology, including the combination of AH within the metabolic syndrome and subclinical hypothyroidism remains poorly understood. *Endocrinology (Special Issue)*. 2017:53-57. (In Russ.)].
- Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — Т. 94. — №2. — С. 55-62. [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;94(2):55-62. (In Russ.)].
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — Т. 107. — № 3. — С. 63-71. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Ott AV. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;107(3):63-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-63-71>
- Чазова И.Е., Мычка В.Б., Эриванцева Т.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2005. — Т. 4. — №6. — С. 51-61. [Chazova IE, Mychka VB, Erivantseva TN, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with arterial hypertension and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(6):51-61. (In Russ.)].
- Саидов М.З., Маммаев С.Н., Абдуллаев А.А., и др. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии в дагестанской популяции // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т. 144. — №4. — С. 61-69. [Saidov MZ, Mammaev SN, Abdullaev AA, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphism and relation with vasopressors in essential hypertension among Dagestan inhabitants. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;144(4):61-69. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-61-69>
- Мулерова Т.А. Клинические и генетические факторы, определяющие поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории // *Системные гипертензии*. — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 42-50. [Mulerova TA. Clinical and genetic factors determining lesions of target organs in patients with arterial hypertension among the population of Mountain Shoria. *Systemic hypertension*. 2017;14(3):42-50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/SG29584>
- Сепетлиев Д. *Статистические методы в научных медицинских исследованиях*. — М.: Изд-во Медицина; 1968. 419 с. [Sepetliev D. *Statistical methods in scientific medical research*. Moscow: Medicine Publishing House; 1968. 419 p. (In Russ.)].
- Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю., и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 678-686. [Mulerova TA, Maksimov SA, Ogarkov MYu, et al. Associations of cardiovascular risk factors and genetic markers with development of arterial hypertension in the population of Mountain Shoriya. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):678-686. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686>
- Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. Особенности артериальной гипертензии в фокусе метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев / Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: наука на службе практического здравоохранения». Сб. тез. XVI; Март 11-12, 2020; Ярославль. [Mulerova TA, Ogarkov MYu. Osobennosti arterial'noi gipertenzii v fokuse metabolicheskogo sindroma v korennoi malochislennoi populyatsii shortsev (Conference proceedigs). Vserossiiskii kongress «Arterial'naya gipertoniya: nauka na sluzhbe prakticheskogo zdoravookhraneniya». Sb. tez. XVI; 2020 mar 11-12; Yaroslavl' (In Russ.)].
- Мычка В.Б., Толстов С.Н., Салов И.А., и др. Современные возможности лечения больных с метаболическим синдромом — фокус на эндотелий // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — №3. — С. 107-113. [Mychka VB, Tolstov SN, Salov IA, et al. Modern potential in the treatment of metabolic syndrome patients — focus on endothelium. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;3:107-113. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-107-113>

12. Сергеева В.В., Родионова А.Ю. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: клинико-экспертные параметры, категории ограничения жизнедеятельности и аспекты реабилитации // *Артериальная гипертензия*. — 2018. — Т.24. — №3. — С. 321-330. [Sergeeva VV, Rodionova AU. Hypertension associated with metabolic syndrome: clinical expert parameters, disability and aspects of rehabilitation. *Arterial Hypertension*. 2018;24(3):321-330. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-321-330>
13. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1817-1822. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.049>
14. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: The METS-GREECE multicentre study. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(11):1691-1701. doi: <https://doi.org/10.1185/030079904X5599>
15. Ротарь О.П., Бояринова М.А., Могучая Е.В., и др. Субклиническое поражение органов-мишеней у работников умственного труда: что важнее — метаболический синдром как кластер или его отдельные компоненты? // *Артериальная гипертензия*. — 2015. — Т. 21. — №3. — С. 231-240. [Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaya EV, et al. Subclinical target organ damage in mentally working employees: what is the key factor — metabolic syndrome as a cluster or its components? *Arterial Hypertension*. 2015;21(3):231-240. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-3-231-240>
16. Eguchi K, Schwartz JE, Roman MJ, et al. Metabolic Syndrome Less Strongly Associated With Target Organ Damage Than Syndrome Components in a Healthy, Working Population. *J Clin Hypertens*. 2007;9(5):337-344. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06474.x>
17. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med*. 2005;257(5):454-460. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01468.x>
18. Procopciuc LM, Sitar-Tăut A, Pop D, et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *Eur J Intern Med*. 2010;21(5):414-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iejim.2010.06.001>
19. Xi B, Ruiter R, Chen J, et al. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2012;61(6):891-897. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.022>
20. Mittal G, Gupta V, Haque SF, Khan AS. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(1):45-48. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.01.009>
21. Fiatal S, Szegedy E, Széles G, et al. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin-1 converting enzyme is associated with metabolic syndrome in Hungarian adults. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(4):531-538. doi: <https://doi.org/10.1177/1470320310394231>
22. Herrera CL, Castillo W, Estrada P, et al. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;23(60(3)):190-198. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000134>
23. Caro-Gomez MA, Naranjo-González CA, Gallego-Lopera N, et al. Association of Native American ancestry and common variants in ACE, ADIPOR2, MTNR1B, GSK, TCF7L2 and FTO genes with glycemic traits in Colombian population. *Gene*. 2018;677:198-210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.07.066>
24. Kim K, Ahn N, Park J, et al. Association of angiotensin-converting enzyme I/D and α-actinin-3 R577X genotypes with metabolic syndrome risk factors in Korean children. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(1):125-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.09.008>
25. Simsek S, Tekes S, Turkyilmaz A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with metabolic syndrome in Turkish patients. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10):860-863. doi: <https://doi.org/10.3275/8967>
26. Zotova TY, Kubanova AP, Azova MM. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(3):334-338. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3408-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мулерова Татьяна Александровна**, д.м.н. [Tatyana A. Mulerova, MD, PhD]; адрес: Россия, 654006, Новокузнецк, пр-т Строителей, д. 5 [address: 5 Stroiteley avenue, 654006, Novokuznetsk, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0657-4668>; eLibrary SPIN: 1497-5896; e-mail: mulerova-77@mail.ru

Цыганкова Дарья Павловна, к.м.н. [Darya P. Tsygankova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6136-0518>;
eLibrary SPIN: 8064-3000; e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор [Mikhail Yu. Ogarkov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>; eLibrary SPIN: 7355-8334; e-mail: ogarmu@kemcardio.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мулерова Т.А., Цыганкова Д.П., Огарков М.Ю. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* и *NOS3* с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 190-197. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12295>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mulerova TA, Tsygankova DP, Ogarkov MYu. Polymorphic variants of *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* and *NOS3* candidate genes connected with arterial hypertension as part of the metabolic syndrome among the shor people. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):190-197. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12295>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТФОРМИНА В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ПРИЕМОМ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, У ЖЕНЩИН: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© О.А. Юнилайнен^{1*}, И.В. Олейчик¹, С.В. Сизов¹, П.А. Баранов¹, Е.Г. Старостина²

¹Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Обоснование. Среди пациентов с психическими расстройствами, получающих психофармакотерапию, повышена распространенность ожирения и метаболических нарушений, что существенно ухудшает их приверженность к лечению.

Цель. Оценка эффективности и безопасности метформина при профилактике и коррекции ожирения и избыточной массы тела у пациентов с психическими расстройствами, получавшими антипсихотики.

Материалы и методы. Открытое проспективное рандомизированное исследование пациенток в возрасте от 18 до 50 лет с психическими расстройствами. Сформированы две группы — основная, где наряду с препаратами, используемыми для лечения психических заболеваний, назначался метформин, и группа контроля, пациенты которой получали плацебо. Метформин назначали в начальной дозе 500 мг в сутки, при отсутствии эффекта — снижения или стабилизации массы тела — дозу увеличивали на 500 мг в сутки каждые 2 нед; суммарная продолжительность наблюдения составила 6 мес.

Результаты. До назначения метформина индекс массы тела (ИМТ) в основной группе (N=62) составил 27,3 [24,0; 30,4] кг/м², после окончания курса — 26,0 [22,5; 30,5] кг/м² (p<0,0001 от исходного значения, тест Вилкоксона). У пациенток, получавших метформин, абсолютное снижение массы тела равнялось 3 [-6; 0] кг, или -4,0 [-8; 0]% от исходной массы тела. В группе плацебо (N=30) на фоне приема плацебо ИМТ повысился от исходного 27,5 [24,0; 32,0] кг/м² до 28,2 [25,8; 34,0] кг/м² через 6 мес (p=0,001, тест Вилкоксона), или 3 [1; 6] кг. В конце лечения разница ИМТ в группах метформина и плацебо была статистически значимой (26,0 и 28,2 кг/м² соответственно; p=0,027, тест Манна-Уитни). Из 62 пациенток, получавших метформин, у 6 (10%) отмечались побочные эффекты, в связи с чем они были переведены на метформин пролонгированного действия, при этом у 5 из 6 побочных явления больше не возникали.

Заключение. Применение метформина у пациентов с психическими расстройствами, получающих антипсихотики, позволяет достичь снижения или стабилизации массы тела в 80% случаев, у 44% больных уменьшение массы тела составляет 5% и более от исходной величины. Рекомендуется назначать метформин в стартовой дозе 500 мг в сутки в вечернее время, при неэффективности доза может быть увеличена до 2000 мг.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; антипсихотические препараты; метформин; психическое заболевание; аффективное расстройство; инсулинорезистентность.

EFFICACY OF METFORMIN FOR TREATMENT AND PREVENTION OF ANTIPSYCHOTIC-INDUCED OVERWEIGHT AND OBESITY IN WOMEN: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PROSPECTIVE PLACEBO-CONTROLLED STUDY

© Olga A. Yunilaynen^{1*}, Igor V. Oleichik¹, Stepan V. Sizov¹, Petr A. Baranov¹, Elena G. Starostina²

¹Mental Health Research Center, Moscow, Russia

²M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

BACKGROUND: The prevalence of obesity and metabolic abnormalities is increased patients with mental disorders receiving psychopharmacotherapy, which significantly impairs their treatment adherence.

AIMS: To evaluate the efficacy and safety of metformin in prevention and treatment obesity and overweight in patients with mental disorders receiving antipsychotics.

MATERIALS AND METHODS: This was an open-label, prospective, randomized, placebo-controlled study of female patients with mental disorders (age, 18 to 50). The patients were randomized into two groups in a 2:1 ratio: the treatment group received metformin and the control group received placebo. Metformin was administered at a starting dose of 500 mg daily, with subsequent up-titration every 2 weeks when necessary, up to 2000 mg daily. The treatment duration was 6 months.

RESULTS: Baseline BMI in the treatment group (N=62) was 27,3 [24,0; 30,4] kg/m²; it decreased to 26,0 [22,5; 30,5] kg/m², p < 0.0001, Wilcoxon test) after 6 months of treatment. The patients receiving metformin decreased their body weight by

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



3 [-6; 0] kg, or -4,0 [-8; 0] %. In the placebo group (N=30), the baseline BMI was 27,5 [24,0; 32,0] kg/m² and increased to 28,2 [25,8; 34,0] kg/m² at 6 month (p=0.001, Wilcoxon test), or 3 [1; 6] kg. After 6 months of treatment, the difference in BMI between the metformin and placebo groups was significant (26,0 и 28,2 kg/m², respectively, p=0,027, Mann-Whitney test). Six (6) of 62 patients treated with metformin had side effects and were switched to an equivalent dose of prolonged release metformin, with reduction of side effects in 5 of them.

CONCLUSIONS: The use of metformin in patients with mental disorders receiving antipsychotics allows for reduction or stabilization of body weight in 80% of cases, with ≥5% decrease of body weight in 44% of patients. It is recommended to start metformin at a dose of 500 mg daily with subsequent up-titration of up to 2000 mg if necessary.

KEYWORDS: obesity; antipsychotic; metformin; mental disease; affective disorder; insulin resistance.

ОБОСНОВАНИЕ

У пациентов с психической патологией по сравнению с общей популяцией значительно чаще встречаются ожирение и нарушения углеводного обмена. Данный побочный эффект — увеличение массы тела на фоне приема антипсихотиков — известен с момента их открытия [1]. Так, в частности, частота ожирения среди пациентов с шизофренией, длительно получавших антипсихотические препараты, составляет 40–60% по сравнению с 30% в общей популяции [2]. Под фармакологически обусловленной принято считать увеличение массы тела на 5–7% на фоне приема препарата, которое приводит к отказу от лечения или различным медицинским проблемам [3]. Современные, так называемые атипичные антипсихотики (рисперидон, клозапин и т.д.) вызывают большую прибавку массы тела, чем типичные (галоперидол, трифлуоперазин и т.д.) [4, 5]. В основе увеличения массы тела при приеме данных препаратов предположительно лежат следующие механизмы — уменьшение расхода энергии ввиду психомоторной заторможенности; усиление аппетита и подавление чувства насыщения вследствие взаимодействия антипсихотиков с серотониновыми, дофаминовыми и гистаминовыми рецепторами. Наряду с этим важную роль играет нарушение секреции гормонов, регулирующих пищевое поведение, в частности инсулина и лептина [6]. Развитие ожирения сопровождается нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом — сахарный диабет (СД) 2 типа у пациентов с психическими расстройствами встречается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции; при этом доказано, что прием антипсихотиков сопровождается достоверным увеличением риска развития метаболических нарушений. В частности, у пациентов, получавших антипсихотики как первого, так и второго поколения, отмечалось статистически значимое увеличение уровня иммунореактивного инсулина и показателя НОМА по сравнению с пациентами, не получавшими терапии [7, 8]. Прием оланзапина сопровождается пятикратным увеличением риска развития СД 2 типа по сравнению с плацебо и четырехкратным — по сравнению с типичными антипсихотиками [9]. Кроме того, описаны случаи развития диабетического кетоацидоза, ассоциированного с приемом антипсихотиков [10].

Увеличение массы тела у пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих антипсихотики, помимо медицинской, представляет также серьезную психологическую проблему. Известно, что отказ от приема данных препаратов вследствие увеличения массы тела является самой частой причиной рецидивов психического заболевания и, соответственно, по-

вторных госпитализаций пациентов в психиатрический стационар [11]. Несмотря на большую актуальность обсуждаемой проблемы, единых подходов к профилактике и лечению ожирения у пациентов с психическими расстройствами до сих пор не разработано. Как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях по лечению ожирения не представлено методов снижения или стабилизации массы тела в данной категории больных [12, 13].

Предложено две основных стратегии нормализации массы тела у пациентов с психическими расстройствами, получающих психофармакотерапию: модификация образа жизни с соблюдением гипокалорийной диеты и увеличением объема физических нагрузок или же замена антипсихотика на другой препарат, в меньшей степени способствующий увеличению массы тела. При этом модификация образа жизни не всегда оказывается достаточно эффективной, а замена антипсихотика часто невозможна ввиду вероятности ухудшения психического состояния. В клинических рекомендациях Британской ассоциации психофармакологов обсуждаются также следующие методы нормализации массы тела в этой группе больных — добавление к текущей терапии арипипразола и дополнительное назначение метформина [14]. Назначение арипипразола не всегда возможно и в ряде случаев может ухудшить течение психического расстройства вследствие возможности развития феномена гиперстимуляции с ажитацией, тревогой, акатизией. Число работ, посвященных эффективности арипипразола в нормализации массы тела при ожирении, ассоциированном с психофармакотерапией, крайне ограничено [15].

Сведения о способности метформина снижать массу тела при ожирении носят противоречивый характер. Применение препарата у больных с экзогенно-конституциональным ожирением не продемонстрировало его клинической эффективности. В частности, в метаанализе крупных плацебо-контролируемых исследований снижение массы тела у пациентов, получавших метформин, составило 2–2,8 кг по сравнению с 0,8–1,2 кг в контрольной группе [16]. Из 9 плацебо-контролируемых исследований только в двух продемонстрирована статистически значимая, более выраженная потеря массы тела у пациентов, получавших метформин (2–2,8 кг), по сравнению с плацебо (0,25–0,8 кг) [17]. При анализе препаратов, прием которых сопровождается изменениями массы тела, отмечено, что терапия метформином, по данным крупного сводного метаанализа, сопровождается снижением веса в среднем на 1,1 кг [18]. Применение метформина в качестве средства нормализации массы тела широко исследовалось у пациентов с СД 2 типа. В другом крупном метаанализе сравнительных

исследований не продемонстрировано значимых различий в плане снижения массы тела в группе пациентов с СД 2 типа, получавших метформин, по сравнению с плацебо или диетотерапией [19]. Назначение метформина пациентам с ожирением и СД 2 типа на инсулинотерапии не приводило к значимому снижению массы тела по сравнению как с исходными значениями, так и с контрольной группой [20]. Применение метформина у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе в течение года сопровождалось снижением массы тела на 5% и более всего у 28,5% пациентов [21]. В исследовании Terada T., Boule N. снижение массы тела у пациентов с СД 2 типа и ожирением ($n=1982$), получавших метформин в качестве сахароснижающей терапии, было менее выражено, чем у больных, не принимавших данный препарат и использовавших только коррекцию образа жизни ($-4,7 \pm 6,2$ кг и $-5,7 \pm 6,3$ кг соответственно, $p < 0,01$). Указанная выше динамика, вероятно, объясняется интенсивной физической нагрузкой и значительным ограничением калоража у участников исследования, а также включением пациентов с ожирением 2-й степени [22]. Сходные результаты получены относительно влияния метформина на массу тела у пациенток с синдромом поликистозных яичников. В частности, клинического эффекта метформина у пациенток с синдромом поликистозных яичников в небольших плацебо-контролируемых исследованиях не продемонстрировано [23]. В другом аналитическом обзоре описано 20 исследований при синдроме поликистозных яичников, причем разница в снижении индекса массы тела (ИМТ) в группе метформина и в контрольной была клинически незначимой ($0,48 \text{ кг/м}^2$) [24].

Что касается применения метформина у пациентов с психическими расстройствами, получавших антипсихотические препараты, то в метаанализе 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (743 пациента, 2 из них проводились с участием детей и подростков) было показано, что у пациентов, получавших метформин, среднее снижение массы тела было на 3,27 кг больше, чем в группе плацебо [25]. При сравнении 18 препаратов (исследования с 1965 по 2013 гг.), которые использовались для снижения массы тела у больных с психическими расстройствами, наибольшее снижение массы тела отмечалось при приеме метформина, топирамата и сибутрамина [26]. Еще один анализ включал 27 исследований с применением метформина, топирамата, ранитидина, ребоксетина и сибутрамина. Прием ранитидина не сопровождался значимым снижением массы тела. Наибольшая динамика отмечалась при приеме топирамата — на 3,07 кг, прием сибутрамина приводил к похуданию на 2,97 кг, метформина — на 2,5 кг, ребоксетина — на 2,25 кг [27].

В большинстве исследований, посвященных оценке эффективности применения метформина с целью нормализации массы тела у пациентов с психическими расстройствами, участвовали пациенты с ожирением или избыточной массой тела, при этом представлено мало данных об эффективности метформина в качестве профилактического средства при нормальной массе тела и ее последующем стремительном увеличении. Имеется только одно исследование, где изучалась профилактическая эффективность метформина в небольшой

группе пациентов с нормальной массой тела, получавших оланзапин ($N=37$), при этом метформин не продемонстрировал эффективности [28]. Следует отметить, что ни в одной работе не проводилось предварительного скринингового обследования пациентов для выявления сопутствующих эндокринных расстройств, в частности — гипотиреоза и гиперпролактинемии, которые также могут влиять на массу тела. Кроме того, в большинстве исследований по данному вопросу продолжительность наблюдения была незначительной и составляла менее 6 мес. Также отсутствуют сведения о предикторах эффективности метформина в отношении нормализации массы тела у больных с психическими расстройствами.

В литературе неоднократно отмечается значимо большее увеличение массы тела и более высокая частота развития абдоминального ожирения у женщин, получавших антипсихотики, по сравнению с мужчинами [29, 30]. В связи с вышесказанным, а также для создания однородной выборки и исключения гендерного влияния на результаты целесообразно проведение исследования с участием женщин.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность применения метформина при профилактике и лечении ожирения и избыточной массы тела у пациенток с психическими расстройствами, получавших антипсихотики.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное открытое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: женский пол; возраст от 18 до 50 лет; наличие психического расстройства, требующего длительного приема антипсихотических препаратов; увеличение массы тела на 5% и более от исходной после начала психофармакотерапии; включение пациенток как с уже имевшейся избыточной массой тела, так и с исходно нормальными ее значениями.

Критерии исключения: расстройства пищевого поведения в качестве ведущего симптомокомплекса; прием лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела, помимо антипсихотиков; эндокринные заболевания, которые сопровождаются увеличением массы тела; СД 1 или 2 типа, развившийся до начала психофармакотерапии; тяжелые соматические заболевания; беременность и лактация.

Критерии прекращения участия в исследовании: окончание приема метформина или плацебо из-за непереносимости или отказа от лечения либо прекращение психофармакотерапии.

Условия проведения

Исследование было проведено в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва.

Продолжительность исследования

Набор участников исследования проводился с сентября 2016 г. по июнь 2019 г. Период наблюдения составил 6 мес. Во время наблюдения контроль массы тела проводился ежемесячно.

Описание медицинского вмешательства

Пациенткам проводили физикальное обследование с определением роста, массы тела и расчетом ИМТ в кг/м². У всех пациенток предварительно оценивался уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина и пролактина. При выявлении гиперпролактинемии, которая преимущественно носила ятрогенный характер, до включения больных в исследование проводилась нормализация уровня пролактина с помощью каберголина. У всех пациенток, включенных в исследование, предварительно оценивался уровень инсулина и глюкозы с расчетом индекса HOMA.

Сведения о продолжительности психического заболевания, показателях массы тела до начала курса психотерапии брали из архивных историй болезни.

Перед назначением метформина или плацебо пациенткам давали рекомендации по умеренно гипокалорийному питанию и повышению физической активности. В дальнейшем все они находились под динамическим наблюдением врача-психиатра и врача-эндокринолога. Метформин назначали в начальной дозе 500 мг в сутки, при отсутствии эффекта через месяц приема (снижения или стабилизации массы тела) дозу увеличивали на 500 мг в сутки каждые 2 нед. Максимальная доза метформина составила 3000 мг в сутки, продолжительность приема метформина и наблюдения составила 6 мес. В контрольной группе назначали плацебо, продолжительность приема плацебо и наблюдения составила 6 мес.

Основной исход исследования

Применение метформина считалось эффективным при стабилизации или снижении массы тела. Под стабилизацией подразумевалось изменение массы тела не более 0,5 кг от исходной. Применение метформина считалось безопасным при отсутствии ухудшения течения психического заболевания, серьезных жизнеугрожающих побочных эффектов.

Главной конечной точкой исследования был процент участников со снижением массы тела на 5% и более от исходной.

Дополнительные исходы исследования

Вторичными конечными точками были значения массы тела и ИМТ после окончания курса приема метформина или плацебо, а также динамика уровня глюкозы плазмы натощак.

Анализ в подгруппах

Пациентки были рандомизированы на две группы — основная группа (N=62), где наряду с препаратами, используемыми для лечения психических заболеваний, назначался метформин, и группа контроля (N=30), пациенты которой получали плацебо. Разделение на группы проводилось путем простой рандомизации с использованием компьютерной программы генератора случайных чисел. Размер основной группы превышал размер

контрольной с целью более детального анализа влияния метформина на массу тела в зависимости от исходных значений — больные, получавшие метформин, были впоследствии разделены на две подгруппы — с нормальной массой тела и с ожирением/избыточным весом.

Методы регистрации исходов

Метод регистрации исхода — измерение массы тела.

Уровень ТТГ, свободного тироксина и пролактина определяли в сыворотке крови с помощью иммунохемилюминесцентного анализа (референсные значения ТТГ 0,4–4,0 мМЕ/л, свободного тироксина — 9,0–19,1 пмоль/л, пролактина — 109–557,1 мМЕ/л). Уровень глюкозы оценивался в плазме крови натощак гексокиназным методом (референсный интервал 4,1–6,1 ммоль/л). Инсулин сыворотки измеряли электрохемилюминесцентным методом (референсный интервал 2,6–24,9 мкЕд/л). Референсные значения для расчетного индекса HOMA <2,77 [31].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (протокол №335 от 05.07.2016 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с поисковым характером исследования.

Методы статистического анализа данных. В связи с тем, что данные имели тип распределения, отличающийся от нормального, описательная статистика приводилась в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [1; 3 квартили]. Для сравнения групп использовали тест Манна-Уитни, при анализе связи признаков проводился непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Для сравнения процентных долей использовались точный тест Фишера и тест хи-квадрат. Для сравнения показателей исходно и после завершения приема метформина или плацебо использовался тест Вилкоксона связанных выборок. Критическим значением уровня статистической значимости считался $p < 0,05$. Анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 8.0® for Windows, Release 8.0 (StatSoft® Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 92 женщины, средний возраст — 28 [22; 34] лет, с психическими расстройствами, проходившие стационарное и амбулаторное лечение. 78 из 92 (85%) пациенток на момент включения в исследование находились на стационарном лечении с последующей выпиской и амбулаторным наблюдением, 14 (15%) на протяжении всего исследования лечились амбулаторно. Контроль приема препаратов осуществлялся медицинским персоналом и родственниками пациенток. Все пациентки были обеспокоены увеличением массы тела на фоне психотерапии и высказывали намерение снизить вес. Пациентки соответствовали следующим диагностическим категориям: биполярное аффективное расстройство

(F31.4, F31.5) — 14 человек (15%), циклотимия (F34.0) — 3 (3%), шизотипическое расстройство с фазными аффективными расстройствами (F21.4, F21.3) — 14 (15%), шизофрения с приступообразным течением (F20.01) — 49 (53%), шизоаффективный психоз (F25.0, F25.1) — 5 (6%), расстройство личности с наличием биполярных аффективных фаз (F61.0) — 7 (8%). Продолжительность заболевания составила 5,5 [3,0; 8,0] лет; минимальная — 6 мес, максимальная — 25 лет. Все пациентки получали синдромально обусловленную психофармакотерапию, в состав которой входили антипсихотики; 60 из 92 (65%) получали оланзапин и/или клозапин; большинство пациенток получали комбинацию из нескольких антипсихотических препаратов (табл. 1). Расчет средних доз препаратов не приводился ввиду диагностической гетерогенности пациенток. Продолжительность непрерывной психофармакотерапии на момент включения в исследование составила 3,8 [1,0; 5,0] лет, минимальная — 6 мес,

максимальная — 22 года. На протяжении всего периода исследования состав психофармакотерапии не менялся. У 48 из 92 (52%) пациенток в анамнезе отмечалась гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом антипсихотиков, медиана значений пролактина составила 583 [510; 780] МЕ/л. На момент включения в исследование, после курса каберголина, медиана показателей пролактина равнялась 380 [220; 540] МЕ/л. Терапия каберголином продолжалась до окончания исследования. Медиана значений ТТГ составила 1,6 [0,9–2,1] мМЕ/л, свободного тироксина — 12,7 [11–15] пмоль/л.

В обследуемой группе медиана ИМТ до начала психического расстройства и назначения психофармакотерапии составила 21,5 [19,8; 24,0] кг/м², после курса лечения — 27,4 [24,0; 31,0] кг/м², прибавка массы тела с момента постановки диагноза психического расстройства и начала терапии в целом по группе составила 10 [5; 17] кг.

Таблица 1. Сравнительная характеристика психофармакотерапии у пациенток основной и контрольной групп

Название препарата	Диапазон доз, мг (Min–Max)	Основная группа на лечении метформинном (N=62)	Контрольная группа, получавшая плацебо (N=30)	P*
Антипсихотики				
Клозапин	25–100	12 (19%)	6 (20%)	H3
Арипипразол	5–30	14 (22%)	5 (17%)	H3
Амисульприд	150–200	1 (2%)	1 (2%)	H3
Зипрасидон	40–80	2 (3%)	1 (3%)	H3
Кветиапин	50–600	9 (15%)	6 (20%)	H3
Оланзапин	5–20	28 (45%)	14 (47%)	H3
Рisperидон	2–6	1 (2%)	1 (2%)	H3
Флупентиксол	5–15	5 (8%)	3 (10%)	H3
Сертиндол	4–8	1 (2%)	–	H3
Зуклопентиксол	10–20	3 (5%)	2 (7%)	H3
Трифлуоперазин	5–15	4 (6%)	2 (7%)	H3
Перфеназин	15–30	4 (6%)	3 (10%)	H3
Галоперидол	5–10	3 (5%)	2 (7%)	H3
Антидепрессанты				
Флувоксамин	50–200	14 (23%)	5 (17%)	H3
Сертралин	100–200	3 (5%)	1 (3%)	H3
Венлафаксин	150–225	2 (3%)	–	H3
Тразодон	100–150	–	1 (3%)	H3
Флуоксетин	20–40	2 (3%)	–	H3
Пароксетин	10–20	1 (2%)	1 (3%)	H3
Эсциталопрам	5–15	2 (3%)	–	H3
Дулоксетин	30–90	1 (2%)	1 (3%)	H3
Нормотимики				
Окскарбазепин	600–1200	7 (11%)	4 (13%)	H3
Ламотриджин	50–200	9 (15%)	4 (13%)	H3
Карбонат лития	600–900	4 (6%)	1 (3%)	H3

Примечание. Формат представления данных — N (%).

* — тест Фишера и тест хи-квадрат, критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Для уточнения влияния продолжительности психического заболевания на массу тела и эффективность приема метформина пациентки были разделены на подгруппы — длительно болеющие (5 лет и более) и недавно заболевшие (менее 5 лет), в том числе и больные с первым психотическим эпизодом. Данное разделение по продолжительности носит условный характер и основано на характеристике течения психического заболевания. Масса тела у длительно болеющих (5 лет и более) пациенток была значимо выше, чем у недавно заболевших (менее 5 лет) — 80 [72; 94] кг и 71 [60; 85] кг соответственно ($p=0,036$, критерий Манна–Уитни).

У 7 из 92 (8%) обследованных пациенток отмечались нарушения углеводного обмена. У 6 (7%) психофармакотерапия сопровождалась развитием нарушения толерантности к глюкозе, у 1 (1%) развился СД 2 типа. Частота нарушений углеводного обмена в обследованной группе не превышает аналогичный показатель по данным литературы у пациентов с психическим заболеванием, не получавших антипсихотиков. В частности, при обследовании 59 женщин с первым психотическим эпизодом (средний возраст 27 лет) частота СД 2 типа составила 1,8%, повышения гликемии натощак — 10% [32].

Медиана показателей гликемии в обследованной группе — 5,2 [4,9; 5,4] ммоль/л, значения инсулина составили 11,8 [8,0; 17,6] мкЕд/л. Медиана индекса НОМА составила 2,8 [1,9; 3,8], у 45 из 92 (49%) пациенток индекс НОМА указывал на наличие инсулинорезистентности, т.е. был выше верхней границы референсного интервала.

Для уточнения связи антропометрических и лабораторных параметров с нозологической принадлежностью были сформированы две группы: пациентки с расстройствами шизофренического спектра (F21.4, F21.3, F20.01, F25.0, F25.1), $N=68$; и больные с аффективными заболеваниями (F31.4; F31.5, F34.0), $N=17$. У пациенток с аффективными расстройствами уровень инсулина и индекс НОМА был значимо выше, чем у больных с заболеваниями шизофренического спектра: 16,2 [12; 25] и 10,8 [7,8; 13,3] мкЕд/л; $p=0,02$ (тест Манна–Уитни) и 3,4 [3,0; 4,5] и 2,4 [1,7; 3,4]; $p=0,026$ (тест Манна–Уитни) соответственно. Значимых различий по другим исследованным показателям между указанными нозологическими группами не выявлено (табл. 2).

Пациентки основной и контрольной группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности заболевания, показателям ИМТ, значениями гликемии, инсулина, индекса НОМА (табл. 3).

Таблица 2. Сравнение антропометрических и лабораторных параметров у пациенток с аффективными расстройствами и заболеваниями шизофренического спектра

	Пациентки с расстройствами шизофренического спектра (N=68)	Пациентки с аффективными заболеваниями (N=17)	P*
Увеличение массы тела с момента постановки диагноза психического заболевания, кг	8 [4; 17]	13 [10; 18]	0,054
Масса тела на момент включения в исследование, кг	72,0 [65; 87]	80,0 [71,0; 89,5]	0,12
ИМТ на момент включения в исследование, кг/м ²	26,0 [23,0; 30,0]	29,2 [25,2; 32,3]	0,052
Инсулин, мкЕд/л	10,8 [7,8; 13,3]	16,2 [12; 25]	0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,6]	5,1 [4,8; 5,3]	0,26
Индекс НОМА	2,4 [1,7; 3,4]	3,4 [3,0; 4,5]	0,026

Примечание. Формат представления данных — медиана (Me) и интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили].

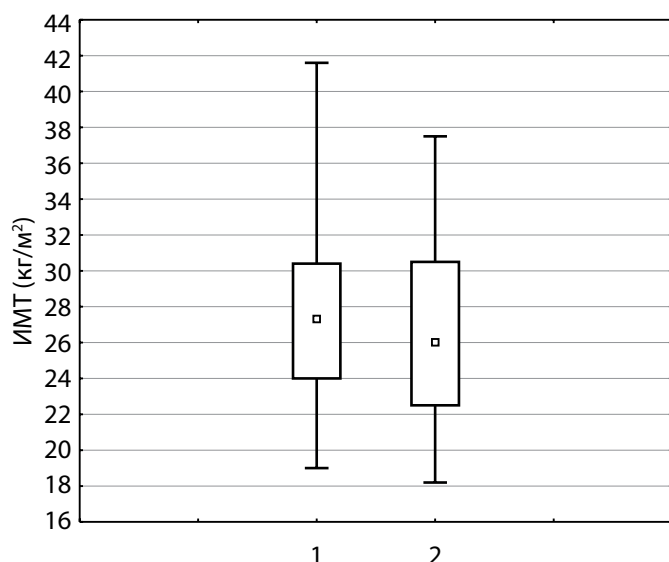
* — тест Манна–Уитни, критическое значение уровня статистической значимости $p<0,05$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп пациенток

	Основная группа на лечении метформином (N=62)	Контрольная группа, получавшая плацебо (N=30)	P*
Возраст, лет	29 [21; 35]	26 [22; 34]	N3
Продолжительность психического расстройства, лет	5 [3; 8]	6 [2; 8]	N3
Масса тела, кг	75 [66; 89]	74 [67; 86]	N3
ИМТ, кг/м ²	27,3 [24,0; 30,4]	27,5 [24,0; 32,0]	N3
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,5]	5,1 [4,9; 5,3]	N3
Инсулин, мкЕд/л	11,7 [8; 17]	12,7 [10,3; 16,2]	N3
Индекс НОМА	2,7 [1,9; 3,5]	3 [2,1; 4,2]	N3

Примечание. Формат представления данных — медиана (Me) и интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили].

* — тест Манна–Уитни, критическое значение уровня статистической значимости $p<0,05$.



Формат представления данных:

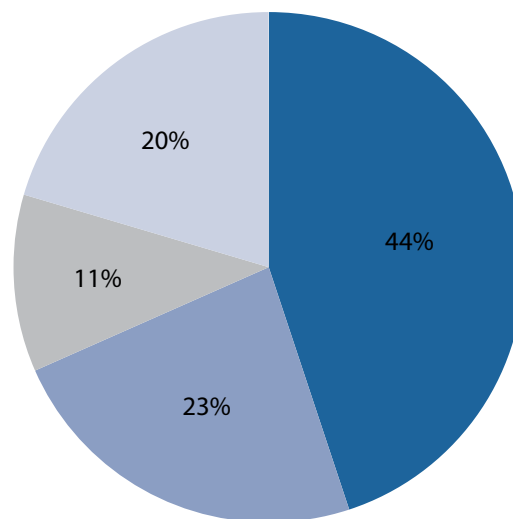
- — медиана (Me)
 - — интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили]
 - I — минимальные и максимальные значения
- $p < 0,0001$, тест Вилкоксона для парных сравнений

Рисунок 1. Сравнение показателей индекса массы тела в группе пациентов, получавших метформин, исходно (1) и после окончания курса терапии (2).

Основные результаты исследования

Из 62 пациенток, получавших метформин, у 1 больной препарат был отменен из-за побочных эффектов, 61 пациентка завершила исследование. Таким образом, у 98% больных отмечалась хорошая переносимость метформина. Процент выбывания пациентов был низким (2%), что подтверждает хорошую переносимость метформина у данной категории больных. В контрольной группе исследование по протоколу завершили 30 пациенток.

До назначения метформина ИМТ в основной группе составил 27,3 [24,0; 30,4] кг/м², после окончания курса — 26,0 [22,5; 30,5] кг/м²; $p < 0,0001$, тест Вилкоксона (рис. 1). Абсолютное снижение массы тела на фоне приема метформина составило -3 [-6; 0] кг исходной, или -4,0 [-8; 0] %.



- Снижение массы тела на 5% и более от исходной
- Снижение массы тела менее 5% от исходной
- Стабилизация массы тела
- Увеличение массы тела

Рисунок 2. Результаты применения метформина в течение 6 мес у пациентов с психическими расстройствами, получающих антипсихотики.

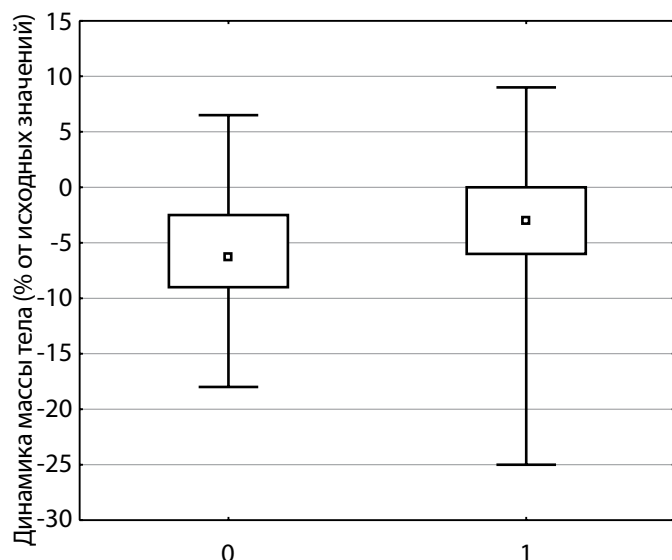
Для анализа связи динамики массы тела при приеме метформина у пациентов основной группы с возрастом, продолжительностью заболевания, исходными антропометрическими характеристиками, лабораторными показателями выполнен корреляционный анализ Спирмена. Выявлена отрицательная слабая значимая корреляция только между показателями ИМТ исходно, до назначения метформина, и величиной динамики массы тела в процессе терапии ($r = -0,32$; $p = 0,012$) (табл. 4).

В основной группе снижение массы тела на 5% и более от исходной отмечалось у 27 из 61 (44%) пациенток. У 15 (25%) пациенток масса тела снизилась менее чем на 5%; у 7 (11%) — оставалась без динамики; у 12 (20%) имело место ее увеличение (рис. 2).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа Спирмена для оценки связи динамики массы тела при приеме метформина (в % от исходной) с клиническими, антропометрическими и лабораторными показателями

	Коэффициент корреляции	p^*
Возраст	0,02	0,87
Продолжительность психического заболевания	0,04	0,78
Увеличение массы тела с момента постановки психиатрического диагноза	-0,11	0,43
Масса тела на момент включения в исследование	-0,27	0,053
ИМТ на момент включения в исследование	-0,32	0,012
Уровень глюкозы	-0,02	0,91
Уровень инсулина	-0,3	0,15
Индекс НОМА	-0,18	0,36

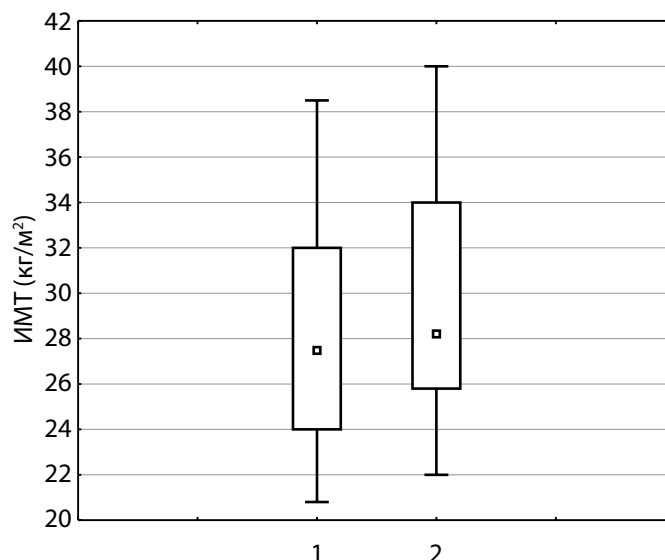
Примечание. * — критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.



Формат представления данных:

- — медиана (Me)
 - ▭ — интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили]
 - ┌┐ — минимальные и максимальные значения
- $p=0,049$, тест Манна–Уитни

Рисунок 3. Сравнение динамики массы тела (% от исходной) на фоне приема метформина у пациенток с продолжительностью заболевания менее 5 лет (0) и 5 лет и более (1).



Формат представления данных:

- — медиана (Me)
 - ▭ — интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили]
 - ┌┐ — минимальные и максимальные значения
- $p=0,001$, тест Вилкоксона для парных сравнений

Рисунок 4. Сравнение показателей индекса массы тела в группе пациентов, получавших плацебо, исходно (1) и через 6 мес приема плацебо (2).

В группе контроля ИМТ исходно составил 27,5 [24,0; 32,0] кг/м², через 6 мес приема плацебо — 28,2 [25,8; 34,0] кг/м², что значимо выше по сравнению с исходными значениями ($p=0,001$, тест Вилкоксона) (рис. 4). Прием плацебо сопровождался увеличением массы тела на 3 [1; 6] кг. В контрольной группе снижение массы тела на 5% исходной отмечалось у 1 из 30 пациенток (3%), у двоих (7%) масса тела уменьшилась менее чем на 5%; у 2 участниц (7%) оставалась без динамики; у 25 (83%) отмечалось ее увеличение.

Таким образом, в основной группе число пациенток, у которых имело место снижение массы тела на 5% и более от исходной, было значимо больше, чем в группе контроля; 44 и 3% соответственно, $p<0,001$ (тест Фишера). В основной группе снижение или стабилизация массы тела были достигнуты у 49 из 61 пациенток (80%), что значимо выше, чем аналогичный показатель в контрольной

группе — 5 из 30 (17%), $p<0,001$ (тест хи-квадрат). Значения ИМТ в основной группе через 6 мес приема метформина были значимо ниже, чем в контрольной после завершения приема плацебо: 26,0 [22,5; 30,5] и 28,2 [25,8; 34,0] кг/м² соответственно; $p=0,027$ (тест Манна–Уитни).

В ходе дальнейшего анализа пациентки, получавшие метформин, были разделены на две подгруппы — больные с исходно нормальной массой тела ($N=22$) и пациентки с избыточной массой тела и ожирением ($N=39$). Выявлено, что значимое снижение веса имело место только у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, тогда как у пациенток с нормальными показателями отмечалась его стабилизация (табл. 5). Динамика массы тела у пациенток с ожирением и избыточным весом составила -4 [-7; 0] кг по сравнению с исходными значениями.

Эффективность метформина была проанализирована в зависимости от продолжительности психического

Таблица 5. Сравнение показателей индекса массы тела и массы тела у пациенток, получавших метформин, в подгруппах в зависимости от исходной массы тела

	Исходно	После окончания приема метформина	P*
Пациентки с нормальной массой тела (N=22)			
ИМТ, кг/м ²	23 [22,0; 24,0]	22 [21,0; 24,0]	0,054
Масса тела, кг	64 [60; 69]	63 [58; 67]	0,08
Пациентки с избыточной массой тела и ожирением (N=39)			
ИМТ, кг/м ²	29,9 [28,7; 33,0]	29,5 [26,6; 30,9]	<0,001
Масса тела, кг	86 [76; 94]	82 [74; 89]	<0,001

Примечание. Формат представления данных — медиана (Me) и интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили].

* — тест Вилкоксона для парных сравнений, критическое значение уровня статистической значимости $p<0,05$.

расстройства и длительности психофармакотерапии. У пациенток с длительностью заболевания менее 5 лет отмечалось более выраженное снижение массы тела по сравнению с теми, кто был болен 5 лет и больше — -6 $[-9; -3]$ % от исходных значений и -3 $[-6; 0]$ % соответственно ($p=0,049$, тест Манна-Уитни) (рис. 3). Связи между динамикой массы тела и продолжительностью психофармакотерапии не выявлено, возможно, это обусловлено неточной датировкой приема препаратов пациентками.

Среди пациенток, у которых удалось добиться снижения или стабилизации массы тела, у 14 из 49 (29%) эффект был достигнут при приеме метформина в дозе 1000 мг в сутки, у 28 из 49 (57%) — 2000 мг в сутки, у 7 из 49 (14%) — 3000 мг в сутки. Медиана эффективной дозы метформина равнялась 2000 [1000; 2000] мг в сутки. Статистически значимых различий по возрасту, нозологическому распределению, продолжительности заболевания, индексу НОМА между пациентками, снизившими/стабилизировавшими массу тела, и пациентками с прибавкой массы тела выявлено не было.

Дополнительные результаты

Прием метформина сопровождался нормализацией уровня глюкозы крови у всех пациенток с выявленными нарушениями углеводного обмена.

Нежелательные явления

Из 62 пациенток, получавших метформин, у 6 (10%) отмечались побочные эффекты терапии, у 3 — тошнота, у 3 — учащение стула. Был назначен метформин с пролонгированным характером высвобождения в эквивалентной дозе — у 5 из 6 больных побочные явления редуцировались. У 1 больной сохранялось учащение стула, метформин был отменен, пациентка была исключена из окончательного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате исследования установлено, что применение метформина у больных с психическими расстройствами, получавших лечение антипсихотиками, является эффективным и безопасным средством для нормализации или стабилизации массы тела. В основной группе лечение метформином сопровождалось снижением массы тела на 3 $[-6; 0]$ кг, тогда как в контрольной группе отмечалось увеличение веса на 3 [1; 6] кг. Для стабилизации или снижения массы тела рекомендуется назначать метформин в стартовой дозе 500 мг в сутки в вечернее время, при неэффективности доза может быть увеличена до 2000 мг через месяц. Терапия метформином хорошо переносится в 98% случаев.

Обсуждение основного результата исследования

Переходя к обсуждению полученных результатов, необходимо подчеркнуть несколько важных фактов, касающихся обследованной группы. Следует отметить, что увеличение массы тела на фоне течения психического расстройства и проводимой психофармакотерапии составило 10 [5; 17] кг при продолжительности заболевания 5,5 [3,0; 8,0] года. Учитывая, что речь идет о женщинах

сравнительно молодого возраста ($Me=28$ лет), указанная выше динамика массы тела имеет крайне субъективно неприятный характер и значительно снижает комплаентность к проводимой терапии, что подтверждает актуальность представленной работы. Выявление нарушений углеводного обмена не входило в задачи исследования, однако обращает на себя внимание медиана индекса НОМА в обследованной группе — 2,8 [1,9; 3,8]; что превышает верхнюю границу референсного интервала и косвенно свидетельствует о повышении частоты инсулинорезистентности в этой группе больных. Частота выявленных нами нарушений углеводного обмена суммарно составила 8%. Интересно, что данный показатель ниже, чем распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с шизофренией без терапии, по данным литературы [32]. Что касается сведений о распространенности нарушений углеводного обмена в общей популяции, то в литературе представлено ограниченное число данных о лицах младше 30 лет; известно, что в московской популяции в группе 30–39 лет частота СД 2 типа составляет 1,01% [31]. В другом исследовании с участием 1800 человек при анализе заболеваемости лиц 30–39 лет нарушения углеводного обмена не выявлены [33]. При анализе европейской популяции выявлено, что в группе лиц 30–39 лет повышение гликемии натощак встречается у 1,2%, а нарушение толерантности к глюкозе — в 4,5% [34]. Таким образом, в обследованной нами группе исходно частота нарушений углеводного обмена несколько выше, чем в общей популяции, по данным литературы.

У пациенток с аффективными расстройствами уровень инсулина и индекс НОМА были значительно выше, чем у больных с заболеваниями шизофренического спектра. Более выраженная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия при аффективных расстройствах предположительно могут быть обусловлены более выраженной секрецией контринсулярных стрессовых гормонов — кортизола, адреналина и т.д.

Особенностями данной работы явились предварительное обследование пациенток для определения эндокринных нарушений, исключение женщин с заболеваниями щитовидной железы и коррекция ятрогенной гиперпролактинемии до включения в исследование. Практически ни в одном исследовании, посвященном применению метформина у пациентов, получавших антипсихотики, не уделяется должного внимания коррекции ятрогенной гиперпролактинемии, хотя данный побочный эффект широко распространен в этой группе больных и может оказывать влияние на массу тела. Также нужно отметить достаточно продолжительный период наблюдения — 6 мес, который был больше, чем во многих других работах, посвященных данной тематике [26–27]. Кроме того, исследование проводилось в ситуации реальной клинической практики, с участием пациенток, получавших наряду с монотерапией комбинированное лечение антипсихотиками, антидепрессантами и нормотимиками.

Новизна представленной работы состоит в более гибком и индивидуальном режиме подбора доз метформина. Прием метформина сопровождался снижением массы тела на 3 $[-6; 0]$ кг; у пациенток с более высокими показателями ИМТ отмечалось более выраженное снижение веса при приеме метформина, что совпадает

с данными литературы [27, 35]. Уменьшение массы тела на 5% и более от исходной имело место у 44% больных. Известно, что снижение массы тела на 5% является клинически значимым в плане уменьшения риска летальных исходов; таким образом, в обследованной группе практически у половины больных, принимавших метформин, снижение массы тела было клинически значимым.

Кроме того, новизна исследования заключается в том, что динамика массы тела была отдельно проанализирована в группе пациенток с исходно нормальной массой тела и с исходным ожирением и избыточной массой тела. У пациенток с ожирением и избыточной массой тела ее снижение составило 4 [-7; 0] кг по сравнению с исходными показателями.

Согласно литературным сведениям, терапия метформином экзогенно-конституционального ожирения, СД 2 типа и синдрома поликистозных яичников не сопровождалась значимым снижением массы тела либо приводила к незначительному уменьшению веса — порядка 1–2 кг [17, 18, 23]. В представленной работе прием метформина сопровождался большим снижением массы тела, чем в исследованиях у больных ожирением другого генеза, причем как по сравнению с контрольной группой, так и с исходными значениями. Вероятно, это объясняется особенностями патогенеза ожирения у больных с психическими расстройствами и приемом антипсихотиков. Предполагается, что в патогенезе последнего важную роль играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которая предшествует увеличению массы тела и развивается непосредственно под влиянием психического заболевания и приема антипсихотических препаратов [7, 8], что, в свою очередь, может обуславливать эффективность метформина.

Важно отметить, что в представленном исследовании в контрольной группе отмечалось достаточно выраженное увеличение массы тела, несмотря на рекомендации по изменению образа жизни, что подчеркивает низкую эффективность данных рекомендаций у пациентов с психическими заболеваниями в отличие от психически здоровых лиц.

Показано, что у пациенток с исходно нормальным весом и его последующим быстрым увеличением на фоне приема антипсихотиков прием метформина сопровождался стабилизацией массы тела. Это позволяет рассматривать метформин в качестве средства профилактики ожирения в данной группе больных, однако необходимы дальнейшие проспективные исследования в этом направлении. Выявлено, что у пациенток с продолжительностью психического расстройства менее 5 лет эффективность метформина выше и приводит к большему снижению массы тела, чем у больных с продолжительностью заболевания 5 лет и более. В литературе представлены работы, где показано, что среднее снижение массы тела при лечении метформином пациентов с первым психотическим эпизодом ($n=140$) составило 5,94 кг, а хронических больных ($N=231$) — 2,06 кг [25]. Возможно, это объясняется стремительным увеличением массы тела при первичном назначении антипсихотиков, которое лучше поддается коррекции метформином. Этот факт еще раз подчеркивает потенциальные профилактические свойства метформина в отношении развития ожирения в данной группе больных.

Учитывая высокий риск развития метаболических нарушений у больных с психическими расстройствами, применение метформина может быть оправдано не только с целью стабилизации или снижения массы тела, но и для профилактики нарушений углеводного обмена.

Ограничения исследования

Из возможных ограничений работы можно отметить следующие: полученные данные об эффективности метформина применимы исключительно к женщинам, так как в исследовании участвовали только больные женского пола; кроме того, отсутствуют сведения о динамике массы тела после прекращения приема метформина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на частую встречаемость ожирения и метаболических нарушений у пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих психофармакотерапию, единые подходы к нормализации массы тела у данных больных отсутствуют. Лечение и профилактика ожирения, ассоциированного с приемом антипсихотических препаратов, отличаются от терапии экзогенно-конституциональной формы заболевания. Метформин является одним из самых изученных лекарственных средств, способствующих нормализации массы тела у больных с психическими расстройствами, хотя у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением, по данным литературы, его применение не приводило к значимому снижению веса. Как следует из литературных источников, прием метформина пациентами с психическими расстройствами сопровождался снижением массы тела в среднем на 3[-6; 0] кг от исходной. Однако большинство исследований, посвященных данной тематике, отличаются недостаточно продолжительным периодом наблюдения, отсутствием сведений о способности препарата предотвращать увеличение массы тела.

В представленной работе применение метформина у больных с психическими расстройствами, получающих антипсихотики, продемонстрировало более выраженный эффект препарата, чем сообщается в литературе, — в 80% случаев удалось достичь снижения или стабилизации массы тела; у пациенток с ожирением и избыточным весом масса тела уменьшилась на 4 [-7; 0] кг по сравнению с исходными показателями. Важно, что у 44% больных, получавших метформин, снижение массы тела составило 5% и более от исходной. В ходе исследования получены данные, демонстрирующие способность метформина предотвращать увеличение массы тела у пациентов с нормальным весом при назначении антипсихотиков. Применение метформина в данной группе больных оправдано также в качестве профилактики нарушений углеводного обмена, ассоциированных с лечением антипсихотическими препаратами. Предполагается, что полученные результаты будут полезны как практикующим врачам-психиатрам, так и эндокринологам. Нормализация массы тела у больных с психическими расстройствами позволит улучшить комплаентность пациентов и их приверженность к проводимой психофармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов на базе ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

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

Участие авторов. Юнилайнен О.А. — разработка протокола исследования, сбор материала, обработка и интерпретация результатов, подготовка рукописи; Олейчик И.В. — разработка протокола исследо-

вания, интерпретация результатов, контроль и координация проведения исследования, внесение правок в рукопись; Баранов П.А. — анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи; Сизов С.В. — сбор материала, анализ результатов, подготовка рукописи; Старостина Е.Г. — анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шацберг А.Ф., Коул Д.О., ДеБаттиста Ч. *Руководство по клинической психофармакологии*. — М.: Медпресс-информ; 2014. — С. 175-180. [Shatsberg AF, Koul DO, DeBattista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii*. Moscow: Medpress-inform; 2019. P. 175-180. (In Russ.)].
2. Holt RI, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(7):665-679. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01038.x>
3. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-1696. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1686>
4. Горьков В.А., Олейчик И.В., Раюшкин В.А., Чурилов Ю.Ю. Атипичные нейролептики группы бензамидов // *Фарматека*. — 2000. — Т. 2. — С. 15-19. [Gor'kov VA, Oleichik IV, Rayushkin VA, Churilov YuYu. Atipichnye neiroleptiki gruppy benzamidov. *Farmateka*. 2000;2:15-19. (In Russ.)].
5. Олейчик И.В., Баранов П.А. Современные подходы к лечению шизофрении и расстройств шизофренического спектра // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2012. — Т. 21. — №4. — С. 52-58. [Oleichenik IV, Baranov PA. Sovremennye podkhody k lecheniyu shizofrenii i rasstroystv shizofrenicheskogo spektra. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;21(4):52-58. (In Russ.)].
6. Fiedorowicz J, Miller D, Jeffrey R, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Interventions for Weight Gain from Antipsychotics and Mood Stabilizers. *Curr Psychiatry Rev*. 2012;8(1):25-36. doi: <https://doi.org/10.2174/157340012798994867>
7. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med*. 2007;24:481-485. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02092>
8. Prasenjit R, Khess C. Level of Insulin Resistance in Schizophrenia Patients and Its Association with Treatment with Antipsychotics. *J Neuropsychopharmacol Mental Health*. 2016;1(1):125-128.
9. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002;325(7358):243. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7358.243>
10. Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2019. — Т. 28. — №2. — С. 65-69. [Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Drug-induced hyperglycemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(2):61-69. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-61-69>
11. Weiden P, Mackell J, McDonnell D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophrenia Res*. 2004;66:51-57. doi: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00498-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00498-X)
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>doi: 10.14341/OMET2018153-70
13. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European Journal of Endocrinology*. 2020;182(1):G1-G32. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0893>
14. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes T, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*. 2016;30(8):717-748. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881116645254>
15. De Hert M, Eramo A, Landsberg W, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in obese and nonobese patients with schizophrenia: a post hoc analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 May 27;11:1299-306. doi: 10.2147/NDT.S80479.
16. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of Metformin for Weight Management in Patients Without Type 2 Diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2008 June;(42): 817-826 doi: 10.1345/aph.1K656.
17. Levri KM, Slaymaker E, Last A, et al. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review. *Ann Fam Med*. 2005;3(5):457-461. doi: <https://doi.org/10.1370/afm.343>
18. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb; 100(2): 363-370. doi: 10.1210/jc.2014-3421.
19. Saenz A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD002966. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002966.pub3>
20. Giugliano D, Quattraro A, Consoli G, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44:107-112. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00315466>
21. Venditti EM, Edelstein SL, et al. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(10):682-690. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-1605>
22. Terada T, Boulé NG. Does metformin therapy influence the effects of intensive lifestyle intervention? Exploring the interaction between first line therapies in the Look AHEAD trial. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2019;94:39-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.004>
23. Vatopoulou A, Tziomalos K. Management of obesity in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(2):207-211. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1701655>
24. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clinical Endocrinology*. 2019;91:479-489. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14013>
25. Asanka de Silva V, Suraweera C, Ratnatunga S, et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;(16):341. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1049-5>.
26. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al. Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1385-1403. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu030>
27. Zhuo C, Xu Y, Liu S, et al. Topiramate and Metformin Are Effective Add-On Treatments in Controlling Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9(2):207-211. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01393>
28. Baptista T, Martínez J. Metformin for Prevention of Weight Gain and Insulin Resistance With Olanzapine: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Can J Psychiatry*. 2006;51(3):192-196. doi: <https://doi.org/10.1177/070674370605100310>

29. Kraal AZ, Ward KM, Ellingrod VL. Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2017;47(2):8-21.
30. Aichhorn W, Gasser M, Weiss E, et al. Gender Differences in Pharmacokinetics and Side Effects of Second Generation Antipsychotic Drugs. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2005;3(1):73-85. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159052773440>
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., и соавт. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика.* — М.: Медицинское информационное агентство; 2011. [Dedov II, Shestakova MV, et al. *Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika.* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentsvo; 2011. (In Russ.)].
32. Fleishhacker WW, Siu CO, Boden R, et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013;16(5):987-995. doi: <https://doi.org/10.1017/S1461145712001241>
33. Корнеева М.Н., Поддубская Е.А., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. *Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: пособие.* — М.: ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»; 2017. — 29 с. [Korneeva MN, Poddubskaya EA, Mardanov BU, Dudinskaya EN. *Rannie narusheniya uglevodnogo obmena v kardiologicheskoi praktike: posobie.* Moscow: FGBU Gosudarstvennyi nauchno-issledovatel'skii tsentr profilakticheskoi meditsiny; 2017. 29 p. (In Russ.)].
34. The DECODE Study Group. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care.* 2003;26(1):61-69. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.1.61>
35. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, et al. Metformin for Treatment of Overweight Induced by Atypical Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(9):928-937. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1232>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Юнилайнен Ольга Александровна**, к.м.н. [Olga A. Yunilaynen, MD, PhD]; адрес: Россия, 115230, Москва, Каширское шоссе, д. 34 [address: 34 Kashirskoye, 115230 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4063-7183>; eLibrary SPIN: 3505-8142; e-mail: olga84J@yandex.ru

Олейчик Игорь Валентинович, д.м.н., профессор [Igor V. Oleichik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>; eLibrary SPIN: 9151-1015; e-mail: i.oleichik@mail.ru

Старостина Елена Георгиевна, д.м.н., профессор [Elena G. Starostina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina59@yandex.ru

Сизов Степан Владимирович [Stepan V. Sizov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>; eLibrary SPIN: 9955-5631; e-mail: sizov.stepan@list.ru

Баранов Петр Александрович, к.м.н. [Petr A. Baranov, MD, PhD]; SPIN-код: 9362-4722; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>; e-mail: pab1960@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юнилайнен О.А., Олейчик И.В., Сизов С.В., Баранов П.А., Старостина Е.Г. Эффективность метформина в терапии и профилактике избыточной массы тела и ожирения, ассоциированного с приемом антипсихотических препаратов, у женщин: открытое рандомизированное проспективное плацебо-контролируемое исследование // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 198-209. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12684>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yunilaynen OA, Oleichik IV, Sizov SV, Baranov PA, Starostina EG. Efficacy of metformin for treatment and prevention of antipsychotic-induced overweight and obesity in women: an open-label, randomized, prospective placebo-controlled study. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):198-209. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12684>

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS2167270 ГЕНА ЛЕПТИНА (*LEP*) С ИНТЕНСИВНОСТЬЮ БОЛИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА



© М.Ю. Крылов*, Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Россия

Обоснование. Остеоартрит (ОА) — значимая социальная проблема, так как является самым частым заболеванием суставов. ОА является многофакторным заболеванием, при котором большое внимание уделяется роли наследственных факторов. В последнее время ряд исследований продемонстрировал вклад ряда генов в субъективную оценку боли при ОА, которая является главным симптомом этого заболевания. Была показана связь генов *P2X7*, *TRPV1* и *TACR1* и некоторых других с чувствительностью к боли. Одним из факторов риска возникновения боли, среди многих других, является повышенный вес. Абдоминальная жировая ткань является источником высвобождения провоспалительных адипокинов, вызывающих системное воспаление, связанное с повреждением многих тканей, включая субхондральную кость, синовиальную оболочку. Лептин является эндогенным гормоном из семейства адипокинов, кодируемым геном ожирения лептином (*LEP*), который синтезируется главным образом в адипоцитах. Роль гена *LEP* в субъективной оценке боли при ОА в отечественных исследованиях не изучалась.

Цель. Изучить возможную связь полиморфизма rs2167270 (A19G) гена *LEP* с интенсивностью боли у больных ОА коленного сустава.

Материалы и методы. Исследование проведено среди женщин с диагнозом ОА. Используя шкалу ВАШ (Визуальная аналоговая шкала) для оценки субъективной боли самим пациентом, были изучены пациентки со слабой болью в коленном суставе — группа 1 (индекс ВАШ ≤ 40 мм) и пациентки с умеренной или выраженной болью — группа 2 (индекс ВАШ > 40 мм). Генетические варианты A19G полиморфизма гена лептина были изучены с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом длин рестриктных фрагментов (ПЦР-ПДРФ метод).

Результаты. В группе пациентов с умеренной или выраженной интенсивностью боли (группа 2, $n=61$) по сравнению с группой 1 ($n=36$) показана статистически значимая связь с высоким индексом массы тела ($p=0,006$). В этой группе пациентов выявлена повышенная частота носителей 19GG генотипа ($p=0,051$) по сравнению с группой 1. Носители 19GG генотипа статистически значимо имели более высокий показатель ВАШ в коленном суставе и ранний возраст дебюта ОА по сравнению с носителями генотипа 19AA ($p=0,035$ и $p=0,015$ соответственно).

Заключение. Полученные данные открывают новые возможности прогнозирования болевого симптома у больных ОА коленного сустава путем генетического тестирования A19G полиморфных вариантов гена *LEP*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит коленного сустава; боль по ВАШ; ожирение; индекс массы тела; полиморфизм rs2167270 гена *LEP*.

ASSOCIATION OF THE RS2167270 POLYMORPHISM OF THE LEPTIN GENE (*LEP*) WITH THE INTENSITY OF PAIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

© Mikhail Yu. Krylov*, Ludmila I. Alekseeva, Eugenia P. Sharapova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

BACKGROUND: Osteoarthritis (OA) is a significant social problem as it is the most common disease of the joints. OA is a multifactorial disease in which great attention is paid to hereditary factors. Recently, a number of studies have demonstrated the contribution of a number of genes to the subjective assessment of pain in OA, which is the main symptom of this disease. The association of *P2X7*, *TRPV1* and *TACR1* genes and some others with pain sensitivity has been shown. One of the risk factors of pain among many others, is the increased weight. Abdominal adipose tissue is a source of release of pro-inflammatory adipokines that cause systemic inflammation associated with damage to many tissues, including subchondral bone, synovial membrane. Leptin is an endogenous hormone from the adipokine family encoded by the obesity gene leptin (*LEP*) and which is synthesized primarily in adipocytes.

AIMS: To investigate the possible association of rs2167270 (A19G) polymorphism of the *LEP* gene with pain intensity in patients with knee OA.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted among women diagnosed with OA. Using the VAS scale (Visual analog scale), patients with mild knee pain — group 1 (VAS ≤ 40 mm) and patients with moderate or severe pain — group 2 (VAS > 40 mm) were selected for pain assessment. Genetic variants of A19G leptin gene polymorphism were studied by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length analysis (PCR-RFLP) method.

RESULTS: In the group of patients with moderate or severe pain intensity (group 2, $n=61$), a statistically significant association was shown with a higher body mass index ($p=0.006$) and an increased frequency of carriers of the 19GG genotype ($p=0.051$) compared to group 1 ($n=36$). Carriers of the 19GG genotype statistically significantly had a higher rate of knee pain and an early age of OA debut compared to carriers of the 19AA genotype ($p=0.035$ and $p=0.015$, respectively).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSIONS: The findings open up new possibilities for predicting pain symptoms in patients with knee OA by genetic testing of A19G polymorphic variants of the leptin gene.

KEYWORDS: knee osteoarthritis; pain, obesity; BMI; polymorphism rs2167270 *LEP* gene.

ОБОСНОВАНИЕ

Остеоартрит (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоустьевых мышц [1]. Этой патологией страдают более 80% всех пациентов с заболеваниями суставов. По последним данным ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой, распространенность ОА среди населения России составила 13% [2]. ОА оказывает существенное влияние на качество жизни и является одной из главных причин тотального эндопротезирования коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов. ОА рассматривается как мультифакториальное заболевание, связанное с множеством эндогенных (пол, возраст, наследственность) и экзогенных (большая механическая нагрузка и ожирение) факторов [3]. Наиболее часто при ОА поражается КС, особенно у женщин. Точная причина ОА до сих пор четко не выяснена. Многие исследования продемонстрировали связь заболевания с ожирением [4], полом, возрастом, травмой сустава и полигенным эффектом генетических факторов [5]. Близнецовые и семейные исследования показали участие наследственного компонента при ОА [6]. Было постулировано, что ОА является генетически гетерогенным заболеванием, при котором каждый частный индивидуальный генетический вариант вносит незначительный вклад в риск развития ОА. Во многих клинических исследованиях отмечена связь ОА с избыточной массой тела, которая может оказывать высокую нагрузку на суставы, при этом индекс массы тела (ИМТ) составляет $>30 \text{ кг/м}^2$. Ожирением называется избыточное отложение жира в организме. У женщин риск развития ожирения в 3,6 раза выше, чем у мужчин, и часто сопровождается развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, атеросклероз и др. Ожирение способствует усугублению клинических проявлений ОА, в частности, усилению боли в КС. Абдоминальная брюшная жировая ткань тучных людей может содержать большое количество макрофагов. Последние могут продуцировать цитокины, такие как IL-1 β , TNF, IL-6, лептин, адипонектин и другие [7]. Некоторые провоспалительные цитокины регулируют ферменты, принадлежащие к семействам металлопротеиназ и белков ADAMTS, которые участвуют в деградации хряща [8]. Интрапателлярная жировая прослойка в КС также является источником провоспалительных цитокинов [9], которые вызывают системное воспаление [10]. Жировая ткань содержит множество биологически активных веществ, и среди них адипокины и адипоцитокины занимают важное место. Лептин является эндогенным гормоном и одним из основных адипокинов, участвующих в метаболических процессах при ОА. Этот гормон, кодируемый геном ожирения (*LEP*), синтезируется главным образом в адипоцитах и является основным регулятором массы тела. Он контролирует метаболизм глюкозы и липидов путем связывания с лептиновым рецептором [11]. Dumond

и соавт. [12] первыми описали экспрессию лептина в суставном хряще и синовиальной жидкости, причем экспрессия в нормальных хондроцитах здорового хряща была менее выражена, чем экспрессия лептина хондроцитами при ОА. Лептин, как один из представителей семейства адипокинов, играет важную роль в заболеваниях опорно-двигательного аппарата, таких как ОА [13–16], метаболических заболеваниях, таких как диабет [17], и сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как гипертензия и атеросклероз [18]. Этот адипокин кодирует ген *LEP*, расположенный на 7-й хромосоме в сегменте 31.3q [19]. Было показано существование нескольких полиморфизмов гена *LEP*, из которых полиморфизм rs2167270 (A19G) встречается наиболее часто. Функции лептина осуществляются с помощью связывания с лептиновым рецептором (LEPR), генетические варианты которого ассоциированы с большим спектром фенотипов.

Наиболее частым и главным симптомом при ОА является хроническая боль. По современной классификации, характер боли определяется в зависимости от основного патогенетического механизма: ноцицептивного — связанного с местными процессами в суставе (синовит и поражение клеток костного мозга), нейропатического — связанного с болью нейронального характера и дисфункционального — связанного с общими факторами, влияющими на боль. При ОА основными механизмами развития боли, согласно последним исследованиям, принято считать ноцицептивный и нейрогенный. Современное представление о механизмах инициации боли при ОА у людей и в экспериментальных моделях изложено в недавнем большом обзоре [20]. Авторы рассматривают три основных механизма инициации боли: местные процессы в суставе, связанные с болью при ОА, нейрональные механизмы, участвующие в боли при ОА, и общие факторы, влияющие на боль при ОА. Кроме хряща, все структуры суставов иннервируются ноцицепторами. Хотя отличительной чертой ОА является деградация хряща, суставы при ОА демонстрируют множественные структурные изменения хряща, кости и синовиальной ткани. В частности, было предложено расценивать боль при ОА как результат синовита и поражения клеток костного мозга, в то время как вклад других патологий в генерацию боли был менее существенен. Что касается периферических нейрональных механизмов боли при ОА, то была показана периферическая ноцицептивная сенсibilизация, и на некоторых стадиях могут быть задействованы нейропатические механизмы. Несколько исследований показывают, что нейтрализация интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) может уменьшить боль при ОА. Многие пациенты с ОА имеют сопутствующие заболевания, такие как ожирение, системное воспаление низкой степени тяжести и сахарный диабет. Кроме того, боль при ОА могут усугублять психологические и социально-экономические факторы, а в некоторых случаях были обнаружены генетические факторы, влияющие на боль при ОА. В настоящее время проводятся исследования с целью улучшения мониторинга ОА и боли при ОА. Для оценки интенсивности боли (ИБ) существует несколько типов шкал. Шкалы позволяют оценить субъективные болевые ощущения, которые испытывает пациент в момент исследования.

Наиболее широкое распространение получили вербальные, визуальные и цифровые шкалы или шкалы, в которых сочетаются все три варианта оценки. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) — Visual Analogue Scale (VAS) предназначена для определения субъективного ощущения боли пациентом в момент исследования. ИБ также определяет быстрое прогрессирование ОА и неблагоприятный исход эндопротезирования. Шкала ВАШ для ОА КС и ТБС получила наибольшее распространение среди клиницистов для субъективной оценки пациентом ИБ при воспалительных заболеваниях суставов. Показано, что у пациентов с ОА КС и повышенной массой тела отмечается максимальная ИБ. В исследовании R. Marks [21] было установлено, что ИБ у пациентов с ОА КС и ожирением была достоверно статистически выше, чем у лиц с низким ИМТ.

Недостатком шкалы ВАШ является ее одномерность, т. е. по этой шкале больной отмечает лишь ИБ. Вместе с тем эмоциональная составляющая болевого синдрома может вносить существенные погрешности в показатель ВАШ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможную связь полиморфизма rs2167270 гена *LEP* с ИБ у пациентов с ОА КС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в НИИР им. В.А. Насоновой.

Время исследования. Данное исследование представляло собой фрагмент кандидатской диссертации, сбор материалов для которой осуществлялся с сентября 2013 г. по декабрь 2017 г., электронная база всех собранных данных стала доступна в 2019 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучена выборка пациенток с ОА КС, жительниц Москвы и Московской области.

Критерии включения: наличие демографических данных о возрасте, возрасте начала заболевания, длительности, ИМТ, данные ИБ по ВАШ, наличие генотипирования по полиморфизму rs2167270 гена *LEP*.

Другие критерии включения/исключения не применялись.

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

Выборка пациенток была сформирована произвольным способом из пациенток, отвечающих критериям включения. В качестве контрольной группы для генотипирования выступали здоровые сотрудники лаборатории и частично доноры крови.

Дизайн исследования

Одноцентровое одновыборочное неконтролируемое экспериментальное одномоментное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Все исследуемые пациентки заполнили анкеты согласно критериям включения и сдали кровь из пери-

ферической вены в количестве 10 мл для дальнейшего хранения при температуре -20 °С или выделения геномной ДНК для последующего генетического тестирования изучаемого полиморфизма гена лептина. Образцы крови пациенток с ОА были необходимы для создания коллекции ДНК и изучения ряда генетических маркеров цитокинов, адипокинов, ассоциированных с ОА.

Протокол исследования включал заполнение карт амбулаторных и стационарных больных с клиническим диагнозом ОА, куда вносились анамнестические данные, результаты общеклинического обследования, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, результаты генетического исследования полиморфизма гена *LEP* и создание компьютерной электронной базы.

Далее из базы данных осуществлялся отбор пациентов по показателю ИБ в группу 1 (ВАШ <40 мм) или группу 2 (ВАШ >40 мм).

Методы

Геномная ДНК от пациентов с ОА была выделена из свежей периферической или замороженной венозной крови, используя коммерческие наборы «ГС-генетика» компании «ДНК-Технология» (Москва). Полиморфизм A19G гена *LEP* был изучен в индивидуальных образцах ДНК с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом длин рестриктных фрагментов (ПЦР-ПДРФ метод), как было описано ранее [23].

Краткое описание процедуры: A19G-варианты гена *LEP* были амплифицированы с использованием специфических праймеров — F:5'-CCC GCGAGGTGCACACTG-3' и R:5'-AGGAGGAAGGAGCGCGCC-3' с последующим расщеплением соответствующей эндонуклеазой *MspA1I*. Ампликоны подвергали гидролизу соответствующей эндонуклеазой (компания «Сибэнзим») в соответствии с рекомендациями производителя. Продукты гидролиза (на основании которых устанавливались генотипы) амплифицированных ДНК-фрагментов были идентифицированы в 2–3% агарозном или 8% полиакриламидном геле, окрашены этидием бромидом с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Интерпретация показателей ВАШ: в группу 1 были отнесены все пациенты с показателями ВАШ от 0 до 40 мм включительно. В группу 2 были отнесены пациенты с показателями ВАШ от 41 до 100 мм.

Основной исход исследования

Основным результатом, выявленным в ходе исследования, была связь умеренной или выраженной боли в КС с повышенной частотой мутантного генотипа 19GG полиморфизма A19G гена *LEP*.

Анализ в подгруппах

Больные ОА КС были разделены на 2 подгруппы на основании оценки ИБ, определенной каждым больным для наиболее болезненного сустава по шкале ВАШ.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Обработку данных проводили с помощью пакета программ StatSoft, версия 6.0 (StatSoft Inc, Tulsa, USA). Непрерывные

переменные в исследуемой выборке представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й процентиля]. Для определения статистической значимости различий частот и аллелей исследуемого полиморфизма гена *LEP* в подгруппах использовали таблицы сопряженности и критерий χ^2 . В случаях, когда ожидаемые значения были от 5 до 9, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса. Если ожидаемые значения хотя бы в одной ячейке были меньше 5, использовался 2-сторонний критерий Фишера. Для проверки соответствия распределения изучаемых показателей нормальному был использован критерий Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий между A19G полиморфизмом и количественными показателями в двух группах пациентов была изучена с помощью непараметрического метода с использованием критерия Манна–Уитни. Для анализа межгрупповых различий, не имеющих нормального распределения, был применен критерий Краскела–Уоллиса. Уровень значимости различий принимали равным 5% ($p < 0,05$). Анализ ассоциаций генотипов полиморфизма rs2167270 гена *LEP* с риском развития боли проводили путем вычисления показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено ЛЭК ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН (протокол №5 от 13 февраля 2014 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 36 пациентов 1-й группы (37,1%) со слабой ИБ (показатель ВАШ ≤ 40 мм в КС), в возрасте (Me) 64 [54,5; 72] года, с возрастом начала заболевания 50 [42,5; 59,5] лет, длительностью заболевания 5 [3; 14] лет и ИМТ [29,5; 32] кг/м². Во 2-ю группу (62,9%) с умеренной или выраженной ИБ (показатель ВАШ > 40 мм в КС) вошел 61 пациент со средним возрастом (Me) 63 [57,5; 67] года, с возрастом начала заболевания 50 [40; 55] лет, длительностью заболевания 10 [5; 23] лет и ИМТ [32,3; 35] кг/м².

Основные результаты исследования

Сравнение средних демографических и клинко-инструментальных показателей между группами пациентов с разной ИБ представлено в табл. 1. У пациентов в группе 2 были выявлены достоверно значимо более молодой средний возраст начала заболевания и более высокий показатель ИМТ по сравнению с пациентами группы 1 ($p = 0,043$ и $p = 0,006$ соответственно). Не выявлено значимых различий между группами в среднем возрасте и длительности заболевания ОА.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A19G гена *LEP* в группах пациентов с ОА КС в зависимости от ИБ представлено в табл. 2.

Проведенный анализ распределения частот генотипов и аллелей A19G полиморфизма между 2 группами

Таблица 1. Средние демографические и клинические характеристики больных остеоартритом коленных суставов в зависимости от интенсивности боли

Характеристики	Группа 1 ВАШ ≤ 40 мм n=36	Группа 2 ВАШ > 40 мм n=61	p
Возраст, годы	64 [54,5; 72]	63 [57,5; 67]	0,669
Возраст начала заболевания, годы	50 [42,5; 59,5]	50 [40; 55]	0,043
Длительность заболевания, годы	5 [3; 14]	10 [5; 23]	0,180
ИМТ, кг/м ²	29,5 [26,9; 32]	32,3 [29,5; 35]	0,006

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; ИМТ — индекс массы тела; все количественные значения представлены как медиана Me [25-й; 75-й перцентили]; статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A19G гена лептина среди больных остеоартритом коленных суставов с разной интенсивностью болевого симптома

Частоты генотипов (n)				
Генотипы	Группа 1 (ВАШ ≤ 40 мм) n=36	Группа 2 (ВАШ > 40 мм) n=61	ОШ (95%ДИ)	p
AA	14 (38,9)	17 (27,9)	1,65 (0,62–4,29)	0,368
AG	20 (55,5)	30 (49,2)	1,29 (0,52–3,21)	0,691
GG	2 (5,5)	14 (22,9)	5,06 (1,04–48,17)	0,051
Частоты аллелей (2n)				
A	48 (66,7)	64 (52,4)	0,55 (0,29–1,05)	0,053
G	24 (33,3)	58 (47,6)	1,81 (0,95–3,49)	0,053

Примечание. Формат представления данных.

Частоты генотипов представлены в виде числа носителей (чел.) и их доли (%) в каждой группе.

Частоты аллелей представлены в виде двойного числа носителей (чел.) и их доли (%) в каждой группе (расчет идет на 2 хромосомы).

ВАШ — визуальная аналоговая шкала; ОШ — отношение шансов; ДИ — 95% доверительные интервалы; статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Жирным шрифтом выделены сравниваемые показатели.

Таблица 3. Средние демографические и клинические показатели больных остеоартритом коленных суставов в зависимости от полиморфизма A19G гена *LEP*

Показатели	Генотипы			P
	AA n=31	AG n=50	GG n=16	
Возраст начала ОА, годы	50 [45; 60]	50 [40; 55]	48 [40; 52]	0,015
Длительность заболевания, годы	9,5 [3,5; 15]	12,5 [4; 25]	10 [4,5; 18]	0,260
Индекс массы тела, кг/м ²	32 [27,5; 35]	32 [28,5; 35,5]	30 [28; 34]	0,681
Индекс ВАШ, мм	40 [20; 58]	50 [30; 58]	50 [40; 58]	0,035

Примечание. Все значения представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], ИМТ — индекс массы тела; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; статистически значимыми считались значения $p < 0,05$; p — генотип 19GG против генотипа 19AA.

в зависимости от ИБ выявил тенденцию к более высокой частоте мутантного генотипа 19GG у пациентов 2-й группы с выраженной ИБ. Однако различия в частотах генотипов не достигали статистически значимых различий (22,9% и 5,5% соответственно, $p = 0,051$). В этой группе наблюдался также тренд более высокой частоты выявления аллеля 19G по сравнению с аналогичной частотой в 1-й группе, и различия между ними также не достигали статистически значимых показателей ($p = 0,053$). Носительство генотипа 19GG во 2-й группе пациентов сопровождалось более высоким показателем ОШ (5,06 [1,04–48,17]; $p = 0,051$). Следовательно, можно предположить, что носительство генотипа 19GG изученного полиморфизма гена *LEP*, вероятно, может ассоциироваться с предрасположенностью к умеренной или выраженной ИБ при ОА КС по сравнению с другими генотипами. Установлено, что носительство генотипа 19GG в этой группе пациентов не влияло на показатель ИМТ, который был сходным у носителей других генотипов.

Демографические и клинические характеристики пациентов с ОА в зависимости от полиморфизма A19G гена *LEP* представлены в табл. 3.

В изученной когорте больных ОА была обнаружена ассоциация генетических вариантов полиморфизма A19G с дебютом заболевания и величиной индекса ВАШ коленного сустава. Носители генотипа 19GG статистически значимо раньше заболевали ОА КС по сравнению с носителями генотипа 19AA ($p = 0,015$). Средний показатель ИБ по ВАШ в коленном суставе у носителей генотипа 19GG был статистически значимо выше, чем у носителей 19AA генотипа ($p = 0,035$). Не обнаружено связи полиморфизма A19G с ИМТ и длительностью заболевания среди пациентов с ОА КС.

Нежелательные явления

Отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Изучена связь полиморфизма A19G гена *LEP* с разной интенсивностью болевого симптома в 2 группах пациентов с ОА КС. Пациенты с умеренной или выраженной ИБ в КС показали статистически значимую связь с высоким индексом ИМТ ($p = 0,006$), повышенной частотой мутантного генотипа 19GG ($p = 0,051$) и более ранним началом заболевания ($p = 0,043$) по сравнению с пациентами с незначительной ИБ. Гомозиготный мутантный генотип

19GG был ассоциирован с высоким показателем ВАШ ($p = 0,035$) и ранним дебютом ОА КС ($p = 0,015$) по сравнению с генотипом дикого типа 19AA.

Обсуждение основного результата исследования

Хроническая боль при ОА является одним из наиболее частых симптомов этого заболевания. Перечень факторов риска развития ОА включает травму сустава, возраст, пол, ожирение, метаболический синдром, генетическую предрасположенность и пр. Последний фактор риска (предрасположенности), возможно, связан с генетическими вариантами лептина. Как показали многие исследования, проведенные в разных популяциях, этот эндогенный гормон обладает большим спектром воздействий на суставной хрящ. Помимо экспрессии в хряще, синовиальной жидкости и области образования остеоцитов, уровень лептина ассоциировался с тяжестью поражения хряща.

Показано, что лептин считается основным регулятором массы тела и взаимосвязан с ожирением. Повышенный вес является хорошо установленным модифицирующим фактором риска ОА КС, описанным в ранее проведенных исследованиях [24–28]. Индивидуальные различия в болевых фенотипах можно объяснить такими факторами, как возраст, пол, гормональный статус, возраст начала заболевания, генетические полиморфизмы генов, участвующих в формировании предрасположенности к ОА. Проведено несколько исследований, описывающих ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов с интенсивностью чувствительности к боли. У больных ОА была показана связь генов *P2X7*, *TRPV1* и *TACR1* с чувствительностью к боли. Описана ассоциация генетического варианта катехол-О-метилтрансферазы (COMT) с выраженной болью при ОА бедра, однако эта связь не была подтверждена у больных с ОА КС. Выявлена ассоциация *TRPV1* 585Ile/Ile генотипа с низкой болевой чувствительностью у больных с ОА КС. Эффективный контроль хронической боли — одна из наиболее важных и сложных задач, возникающих у больных с ревматическими заболеваниями.

Развитие симптоматического ОА КС связано с продолжительностью жизни и отмечено у 40% мужчин и 47% женщин. Риск особенно высок у индивидуумов с ожирением [29]. Исследования Felson и соавт. [30] показали, что снижение ИМТ на две единицы или более в течение 10 лет ассоциировано с 50% снижением риска развития симптоматического ОА КС у женщин. Кроме того, продолжительность воздействия высокого ИМТ во взрослом

возрасте повышает риск возникновения ОА КС, что свидетельствует о важности контроля веса на протяжении всей жизни как средства первичной профилактики ОА. В канадском национальном исследовании (более 5000 человек) [31] было продемонстрировано, что риск возникновения ОА КС или ОА ТБС был в 7 раз выше у индивидов с повышенным весом по сравнению с лицами, имеющими сниженный или нормальный вес.

Известно, что лептин является белковым продуктом гена *LEP* и контролирует аппетит и процессы метаболизма при ОА. Продукция лептина регулируется приемом пищи и гормонами, а также медиаторами воспаления ФНО- α , ИЛ1, ИЛ6. Показано, что общие полиморфизмы в регуляторной части гена *LEP* также могут быть связаны с продукцией лептина в сыворотке. Проведенные ранее исследования показали, что аллель 19G в гомозиготном состоянии полиморфизма A19G гена *LEP* был ассоциирован с более низкими уровнями лептина по сравнению с 19AA и 19AG генотипами [32]. Эти данные, однако, не были подтверждены в исследованиях, проведенных в Италии и Финляндии [33, 34]. В настоящем исследовании мы установили вероятную ассоциацию выраженной ИБ в коленном суставе с носительством мутантного генотипа 19GG по сравнению с диким 19AA генотипом. Опубликовано только несколько исследований, описывающих ассоциацию SNP генов с интенсивностью чувствительности к боли. У больных ОА была показана связь генов *P2X7*, *TRPV1* и *TACR1* с чувствительностью к боли. В работе van Meurs и соавт. [35] описывается ассоциация генетического варианта *COMT* с выраженной болью при ОА бедра, однако эта связь не была подтверждена у больных ОА КС [36]. Valdes и соавт. [37] показали ассоциацию *TRPV1* 585Ile/Ile-генотипа с низкой болевой чувствительностью у больных ОА КС. Последние исследования [38] показали связь боли с новыми генами, кодирующими μ -, κ - и δ -рецепторы опиоидных генов (*OPRM1*, *OPRK1* и *OPRD1*). Генетический вариант гена *PCSK1* обладал сильным протективным действием в отношении боли при ОА КС [39]. Альгезиометрический эффект данного гена был подтвержден в эксперименте у мышей с удаленным геном *PACE4*. Болевое восприятие было разным при анализе rs6746030 полиморфизма гена *SCN9A*. Reimann и соавт. [40] нашли ассоциацию генетического варианта этого гена с индивидуальным восприятием боли. Авторы показали, что индивиды воспринимают разную интенсивность боли на ноцицептивный стимул в зависимости от rs6746030 генотипа. Следует отметить, что полигенный характер ОА предполагает участие других генов, ассоциированных с болевой чувствительностью при ОА.

Хроническая боль — одно из основных проявлений иммуновоспалительных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит и псориатический артрит, определяющих тяжесть страданий, снижение качества жизни и инвалидизацию больных. Причина этого заключается в комплексном механизме развития хронической боли. Он включает не только стимуляцию болевых рецепторов, вызванную поражением элементов скелетно-мышечной системы, но также изменение восприятия боли, связанное с феноменом центральной сенситизации (ЦС).

Факторами, способствующими развитию ЦС при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, являются ожирение, депрессия и тревожность, поражение соматосенсорной системы, недостаточное купирование боли в дебюте заболевания.

Ограничения исследования

Представленные данные имеют ряд ограничений, связанных с небольшим размером изученной выборки пациентов с ОА, особенно тех, которые отмечают слабую ИБ по ВАШ. Полученные данные требуют осторожности при их интерпретации. Результаты, представленные в настоящем пилотном исследовании, требуют подтверждения с использованием больших по размеру выборок пациентов из разных этнических популяций и изучения роли других полиморфизмов гена *LEP*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая скелетно-мышечная боль затрагивает все аспекты жизни человека. Однако механизмы его генетического контроля остаются малоизученными. Генетические исследования боли осложняются высокой сложностью и неоднородностью фенотипов боли. Опубликовано только несколько исследований, описывающих ассоциацию SNP генов с интенсивностью чувствительности к боли. У больных с ОА была показана связь генов *P2X7*, *TRPV1*, *TACR1*, *COMT*, *PCSK1*, *SCN9A* с чувствительностью к боли. В исследовании, проведенном в 2020 г. [41], выявлена связь 5 генов (*SLC398A*, *ECM1*, *EXD3*, *FOXP2* и *AMIGO3*), ассоциированных с хронической болью. Авторы полагают, что скелетно-мышечная боль при ОА определяется многими признаками, связанными с нервной системой и генетическими корреляциями с антропологическими, социально-демографическими, психиатрическими компонентами.

В настоящем исследовании показано, что у пациентов с ОА КС выраженная боль ассоциирована с повышенным индексом ИМТ, возрастом начала ОА и высокой частотой мутантного генотипа полиморфизма A19G гена *LEP* по сравнению с группой ОА КС с незначительной болью. Показано, что мутантный генотип 19GG ассоциирован с более молодым возрастом начала ОА КС и более высоким индексом ВАШ по сравнению с гомозиготным генотипом дикого типа 19AA. Исходя из полученных данных, ИБ можно контролировать путем рекомендаций по снижению ИМТ (контроль веса) и предсказания возможной вероятности ИБ у больных ОА КС путем скринирования полиморфизма rs2167270 гена *LEP*. Настоящее исследование подтверждает генетическую природу субъективного восприятия боли при ОА КС, определенной по ВАШ. Учитывая полигенную природу патогенеза ОА, данное исследование свидетельствует о том, что полиморфизм гена *LEP*, возможно, является одним из многих генов, определяющих интенсивность болевого симптома при ОА КС. Мутантный генотип 19GG полиморфизма rs2167270 (A19G) гена *LEP*, возможно, является новым предиктором боли у пациентов с ОА КС. Полученные результаты открывают новую терапевтическую мишень для купирования болевого симптома у больных ОА и могут способствовать открытию механизмов хронической боли.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена на базе НИИР им. В.А. Насоновой с привлечением средств учреждения.

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

Участие авторов. Крылов М.Ю. — существенный вклад в концепцию исследования, осуществление исследования, написание статьи; Алексеева Д.И. — существенный вклад в дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения

научной ценности статьи; Шарапова Е.П. — анализ данных и интерпретация результатов; внесение в рукопись существенной (важной) 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.

Благодарности. Авторы выражают слова благодарности врачам отдела метаболических заболеваний костей и суставов Института ревматологии им. В.А. Насоновой за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова — М.; 2010. — 326 с. [*Rheumatology. Clinical Recommendations*. Ed. by Nasonov EL. Moscow; 2010. 326 p. (In Russ.)].
2. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // *Научно-практическая ревматология*. — 2008. — Т. 12. — №4. — С. 4-13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Rheumatol Sci Pract*. 2008;12(4):4-14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>
3. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2007;213(3):626-634. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.21258>
4. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и ожирение // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — №5. — С. 542-552 [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Rheumatol Sci Pract*. 2015;53(5):542-552. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>
5. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartil*. 2004;12:39-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2003.09.005>
6. Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(1):23-32. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.191>
7. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2792-2800. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000141966.69934.21>
8. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):9-21. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39842>
9. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the infrapatellar fat pad. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):225. doi: <https://doi.org/10.1186/ar4422>
10. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, et al. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud*. 2007;4(2):98-104. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2007.4.98>
11. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature*. 1996;381(6585):745-745. doi: <https://doi.org/10.1038/381745a0>
12. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3118-3129. doi: <https://doi.org/10.1002/art.11303>
13. Neumann E, Junker S, Schett G, et al. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):296-302. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.49>
14. Gandhi R, Takahashi M, Smith H, et al. The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(11):1223-1228. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1429-z>
15. Gandhi R, Kapoor M, Mahomed NN, Perruccio AV. A comparison of obesity related adipokine concentrations in knee and shoulder osteoarthritis patients. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(4):420-423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.02.003>
16. Gandhi R, Sharma A, Kapoor M, et al. Racial Differences in Serum Adipokine and Insulin Levels in a Matched Osteoarthritis Sample: A Pilot Study. *J Obes*. 2016;2016:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8746268>
17. Videman T, Gibbons LE, Kaprio J, Battie MC. Challenging the cumulative injury model: positive effects of greater body mass on disc degeneration. *Spine J*. 2010;10(1):26-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2009.10.005>
18. Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461-470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
19. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem*. 1995;270(46):27728-27733. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.46.27728>
20. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of Osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:349. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00349>
21. Marks R. Obesity Profiles with Knee Osteoarthritis: Correlation with Pain, Disability, Disease Progression. *Obesity*. 2007;15(7):1867-1874. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.221>
22. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-1049. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>
23. Крылов М.Ю., Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А. Полиморфизм A19G гена лептина и полиморфизмы Gln223Arg и Lys109Arg гена рецептора лептина при постменопаузальном остеопорозе // *Научно-практическая ревматология*. — 2010. — Т. 15. — №5. — С. 27-30. [Krylov MY, Benevolenskaya LI, Myakotkin VA. Leptin A19G polymorphism and leptin receptor Gln223Arg and Lys109Arg polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Sci Pract*. 2010;15(5):27-30 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-727>
24. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(8):872-883. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.01.018>
25. Plotnikoff R, Karunamuni N, Lytyak E, et al. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study. *BMC Public Health*. 2015;15:1195. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2529-0>
26. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-199. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldo038>
27. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):24-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.08.010>
28. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:132. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-132>
29. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. 2008;59(9):1207-1213. doi: <https://doi.org/10.1002/art.24021>
30. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1992;116(7):535-539. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-7-535>
31. Ackerman IN, Osborne RH. Obesity and increased burden of hip and knee joint disease in Australia: Results from a national survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13(1):254. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-254>

32. Hager J, Clément K, Francke S, et al. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(3):200-205. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0800567>
33. Lucantoni R, Ponti E, Berselli ME, et al. The A19G Polymorphism in the 5' Untranslated Region of the Human Obese Gene Does Not Affect Leptin Levels in Severely Obese Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3589-3591. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6860>
34. Karvonen MK, Pesonen U, Heinonen P, et al. Identification of new sequence variant in the leptin gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3239-3242. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5135>
35. van Meurs JB, Uitterlinden AG, Stolk L, et al. A functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with osteoarthritis-related pain. *Arthritis Rheumatol*. 2009;60(2):628-629. doi: <https://doi.org/10.1002/art.24175>
36. Neogi T, Soni A, Doherty SA, et al. Contribution of the COMT Val158Met variant to symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):315-317. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203836>
37. Valdes AM, De Wilde G, Doherty SA, et al. The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1556-1561. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148122>
38. Olesen AE, Nielsen LM, Feddersen S, et al. Association Between Genetic Polymorphisms and Pain Sensitivity in Patients with Hip Osteoarthritis. *Pain Pract*. 2018;18(5):587-596. doi: <https://doi.org/10.1111/papr.12648>
39. Malfait AM, Seymour AB, Gao F, et al. A role for PACE4 in osteoarthritis pain: evidence from human genetic association and null mutant phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):1042-1048. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200300>
40. Reimann F, Cox JJ, Belfer I, et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(11):5148-5153. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0913181107>
41. Tsepilov YA, Freidin MB, Shadrina AS, et al. Analysis of genetically independent phenotypes identifies shared genetic factors associated with chronic musculoskeletal pain conditions. *Commun Biol*. 2020;3(1):329. doi: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-1051-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Крылов Михаил Юрьевич**, к.м.н. [Mikhail Yu. Krylov, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А [address: Kashirskoe shosse 34A, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>; Researcher ID: N-6239-2019; Scopus Author ID: 920397006951088; eLibrary SPIN: 2696-7661; e-mail: mekry@yandex.ru

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор [Ludmila I. Alekseeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8931-4991>; eLibrary SPIN: 4714-8572; e-mail: dr.alekseeva@mail.com

Шарапова Евгения Павловна, к.м.н. [Eugenia P. Scharapova MD, PhD, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2048-5183>; eLibrary SPIN: 9994-0234; e-mail: 2116i@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Крылов М.Ю., Алексеева Л.И., Шарапова Е.П. Ассоциация полиморфизма rs2167270 гена лептина (LEP) с интенсивностью боли у больных остеоартритом коленного сустава // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 210-217. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10189>

TO CITE THIS ARTICLE:

Krylov MY, Alekseeva LI, Sharapova EP. Association of the rs2167270 polymorphism of the leptin gene (LEP) with the intensity of pain in patients with osteoarthritis of the knee. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):210-217. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10189>

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДОМ И СИБУТРАМИНОМ



© Г.А. Матвеев, Т.И. Голикова, А.А. Васильева, Е.Ю. Васильева, А.Ю. Бабенко*, Е.В. Шляхто

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Ожирение является мировой неинфекционной пандемией. Низкая эффективность лечения ожирения связана со сложностью удержания потери веса из-за реакции системы регуляции аппетита. В преодолении этой проблемы могут помочь препараты с центральными механизмами действия.

Цель. Сравнение эффектов лираглутида и сибутрамина (Редуксина) на динамику веса и кардиометаболических параметров у пациентов с ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материалы и методы. Мы оценили динамику основных метаболических параметров (индекс массы тела (ИМТ), глюкоза, показатели липидного обмена, артериальное давление (АД)), уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию жирового метаболизма (лептин, адипонектин, инсулин), индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR), маркеров оксидативного стресса и воспаления у пациентов с ожирением на терапии лираглутидом или редуксином в течение 6 мес.

Результаты. В соответствии с заявленными критериями включения/исключения в исследование были включены 64 пациента с ожирением: 25 пациентов — в группу «Лираглутид», 39 пациентов — в группу «Сибутрамин».

Включенные пациенты были молодого возраста, средний ИМТ составил $37,92 \pm 5,45$ кг/м², средний уровень гликемии — $5,47 \pm 0,81$ ммоль/л, НОМА-IR — $6,01 \pm 4,25$, уровень АД при включении был в пределах нормальных значений, но 21,8% пациентов получали гипотензивную терапию по поводу артериальной гипертензии (АГ). Оба препарата обеспечили сопоставимое снижение массы тела ($-10,28\%$ vs $-9,47\%$; $p=0,13$), уровня лептина ($-32,12\%$ vs $-41,77\%$; $p=0,77$) и миелопероксидазы (МПО) ($-33,33\%$ vs $-19,91\%$; $p=0,2$). Уровень АД не изменился значимо на лираглутиде, а на редуксине существенно повысился уровень диастолического АД (дАД) ($6,87\%$; $p=0,006$). На терапии лираглутидом отмечалось более выраженное снижение уровня инсулина по сравнению с исходным уровнем (-46% ; $p=0,005$), а также уменьшение индекса НОМА-IR ($-50,08$; $p=0,005$). Повышение уровня адипонектина ($+45,36\%$ vs $14,01\%$; $p=0,0045$) и снижение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) было значительно более выражено на редуксине ($-15,03\%$ vs $-9,4\%$; $p=0,006$). В группе «Лираглутид» 36% участников досрочно завершили участие в исследовании в связи с отсутствием эффекта в виде снижения массы тела. Побочные эффекты в группе «Лираглутид» наблюдались у 16% больных. 48% пациентов принимали участие в исследовании в течение 6 мес. В группе «Сибутрамин» 33,4% пациентов досрочно завершили участие в исследовании по причинам, не связанным с приемом препарата, побочные эффекты отмечались у 20,5% пациентов. 46,1% участников группы «Сибутрамин» получали терапию в течение 6 мес.

Заключение. В настоящем исследовании подтверждены ранее полученные данные о том, что терапия как лираглутидом, так и редуксином обеспечивает эффективное снижение массы тела. Мы также обнаружили положительную динамику маркеров воспаления, атерогенеза и оксидативного стресса, уровня лептина. Терапия лираглутидом сопровождалась более выраженным эффектом на состояние углеводного обмена, а терапия редуксином обеспечила более выраженную динамику липидных нарушений и адипонектина. Обе группы характеризовались достаточно низкой приверженностью к терапии, но частота побочных эффектов, потребовавших остановки терапии, была выше в группе «Сибутрамин».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; снижение массы тела; биомаркеры; лираглутид; Редуксин.

COMPARISON OF THE EFFECTS OF LIRAGLUTIDE AND SIBUTRAMINE IN OBESE PATIENTS

© Georgy A. Matveev, Tatiana I. Golikova, Anastasia A. Vasileva, Elena Yu. Vasilieva, Alina Y. Babenko*, Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Research Centre, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Obesity is a global noncommunicable pandemic. The low effectiveness of treating obesity is associated with the difficulty of maintaining weight loss due to the reaction of the appetite regulation system. Drugs with central mechanisms of action can help overcome this problem.

AIM: The aim of our study was to compare the effects of liraglutide and sibutramine (Reduxin) on the dynamics of weight and cardiometabolic parameters in obese patients without cardiovascular diseases.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

MATERIALS AND METHODS: We estimated the dynamics of the main metabolic parameters (BMI, glucose, lipid metabolism, blood pressure), the level of hormones involved in the regulation of fat metabolism (leptin, adiponectin, insulin), the HOMA-IR index, markers of oxidative stress and inflammation during therapy with liraglutide in comparison with Reduxin for 6 months in obese patients.

RESULTS: 64 obese patients were included in the study: 25 patients — in the “Liraglutide” group, 39 patients — in the “Sibutramine” group in accordance with the declared inclusion / exclusion criteria. The included patients were young, average body mass index (BMI) (37.92 ± 5.45 kg / m²), average glycemic level was 5.47 ± 0.81 mmol / l, HOMA-IR was 6.01 ± 4.25 , blood pressure was at inclusion was within the normal range, but 21.8% of patients received antihypertensive therapy.

Both treatment options provided a comparable decrease in body weight (-10.28% vs -9.47% , $p = 0.13$), Leptin level (-32.12% vs -41.77% , $p = 0.77$) and myeloperoxidase (-33.33% vs -19.91% , $p = 0.2$). The blood pressure level did not change significantly on liraglutide, while on Reduxin the level of diastolic blood pressure (DBP) increased significantly (6.87% , $p = 0.006$). There was a more pronounced decrease in insulin levels compared to the baseline level (-46% , $p = 0.005$), as well as a decrease in the HOMA-IR index (-50.08 , $p = 0.005$) on liraglutide therapy. An increase in adiponectin levels ($+45.36\%$ vs 14.01% , $p = 0.0045$) and a decrease in low density lipoprotein (LDL) cholesterol were significantly more pronounced on Reduxin therapy (-15.03% vs -9.4% , $p = 0.006$).

36% of the participants completed their participation in the study ahead of schedule due to the lack of effect in the form of weight loss in the «Liraglutide» group. Side effects in the “Liraglutide” group were observed in 16% of patients. 48% of patients took part in the study within 6 months. In the «Sibutramine» group 33.4% of patients completed the study ahead of schedule for reasons unrelated to the drug intake, the side effects were observed in 20.5% of patients. 46.1% of participants in the «Sibutramine» group received therapy for 6 months.

CONCLUSIONS: This study confirms the previous findings that both liraglutide and Reduxin therapy provide effective weight loss. We found a positive trend in markers of inflammation, atherogenesis and oxidative stress, and leptin levels. Liraglutide therapy was accompanied by a more pronounced effect on the state of carbohydrate metabolism, and Reduxin therapy provided a more pronounced dynamics of lipid disorders and adiponectin. Both groups were characterized by a rather low adherence to therapy, but the incidence of side effects requiring stopping therapy was higher in the Sibutramine group.

KEYWORDS: obesity; body weight loss; biomarkers; liraglutide; Reduxin.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение уже давно стало одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, остающимся, несмотря на множество усилий по борьбе с ним, неразрешимой проблемой. Висцеральное ожирение (ВО) представляет собой основной фактор риска развития диабета 2 типа (СД2) и ассоциированных с ним других факторов кардиометаболического риска — дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ) и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Высокие степени ожирения влекут за собой развитие суставной и мышечной патологии, нарушение дыхания и психологические проблемы, которые могут значительно влиять на качество жизни. Бремя перечисленных коморбидных проблем влечет за собой повышение риска смерти.

Ключевые подходы к лечению ожирения направлены на коррекцию причинных факторов и включают изменение характера питания и образа жизни. При постоянном соблюдении рекомендаций эти подходы высокоэффективны и благотворно влияют на прогноз. Даже относительно небольшое снижение веса, на 5%, может снизить риск развития ССЗ, СД2, обструктивного апноэ во сне, АГ и послужить катализатором для дальнейшей положительной динамики [2].

Однако лечение ожирения как в мире, так и в Российской Федерации (РФ) является крайне малоэффективным. Основной проблемой является даже не снижение массы тела, добиться которого на фоне интенсивного изменения образа жизни удается менее чем у половины тучных людей, а поддержание достигнутого эффекта. По результатам анализа 14 рандомизированных контролируе-

мых исследований (РКИ), представленного Mann и соавт., примерно 2/3 пациентов, успешно снизивших вес при изменении образа жизни, в последующие 4–7 лет набирают больший вес, чем имели до вмешательства. Основные причины такого «рикошета» включают индукцию физиологического ответа на снижение веса с повышением продукции орексигенных гормонов и гиперактивность системы «еда-награда» у пациентов с ожирением. Не вызывает сомнений ключевая роль нарушения эффектов орексигенных (грелин и, вероятно, глюкозозависимый инсулинопотропный пептид) и анорексигенных гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), в дисрегуляции этой системы и развитии гиперфагии, характерной для пациентов с ожирением. В связи с этим в реализации подходов к снижению веса в настоящее время акцент переставлен на привлечение тех вариантов вмешательств, которые действуют на центральные механизмы регуляции аппетита, снижая неблагоприятные эффекты этой гормональной перестройки на чувство голода/насыщения. В итоге они позволяют не только эффективно снизить вес, но и удержать достигнутый результат [3].

В РФ на данный момент зарегистрировано два препарата с центральными механизмами действия — это лираглутид и сибутрамин [4]. Определение «ниши» использования для каждого из них является важной клинической задачей.

Сибутрамин избирательно ингибирует пресинаптический обратный захват моноаминергических нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина) в центральной нервной системе. Эти нейротрансмиттеры усиливают аппетит, а блокада

передачи их сигналов — значительно снижает. Сибутрамин также оказывает анорексигенный эффект, уменьшая высвобождение орексигенных нейропептидов в аркуатном ядре. Это обеспечивает ускорение наступления чувства сытости и поддержание его в течение длительного времени. Таким образом, сибутрамин способствует не только активной потере веса, но и, что еще более важно, формирует новый стереотип пищевого поведения [5]. Еще одним важным механизмом его действия является усиление термогенеза путем стимуляции $\beta 2$ - и $\beta 3$ -адренорецепторов жировой ткани, что сопровождается активацией процессов липолиза. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) подтвердили клинически значимую потерю веса на терапии сибутрамином, но опасения по поводу сердечно-сосудистых (СС) побочных эффектов из-за активации симпатической нервной системы (СНС) ограничивают его использование. Рыночное разрешение на сибутрамин было приостановлено в Италии в марте 2002 г. на основании выявления множественных случаев (50) побочных реакций, в том числе 2 случаев смерти от ССЗ. Спектр побочных эффектов включал тахикардию, гиперемию кожи с чувством жара, мигрень, повышение АД и ухудшение течения гипертонии, тошноту, диспепсию, жажду, сухость во рту, бессонницу, головокружения, нервозность, беспокойство, возбудимость, эмоциональную лабильность, потливость. Европейский комитет по патентованным лекарственным средствам и Управление здравоохранения Великобритании впоследствии провели независимые обзоры эффектов сибутрамина и пришли к выводу, что профиль «риск-польза» остается положительным [6]. Тем не менее были введены ограничения по его назначению для пациентов с ССЗ, недостаточным контролем АД, рекомендован мониторинг АД и частоты сердечных сокращений в процессе терапии.

Для уменьшения выраженности побочных эффектов был разработан комбинированный препарат Редуксин, содержащий в своем составе сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу. Последняя обладает сорбционными и неспецифическими дезинтоксикационными свойствами, что обеспечивает повышение профиля безопасности препарата. Для лечения ожирения в РФ используется именно этот препарат сибутрамина.

В РФ результаты исследования ПРИМАВЕРА подтвердили отсутствие повышенного риска использования сибутрамина в комбинации с микрокристаллической целлюлозой (Редуксин) в рутинной клинической практике (РКП) у пациентов без клинически значимых ССЗ, продемонстрировав низкую частоту нежелательных явлений [7].

В последнее время в лечении ожирения с целью нормализации массы тела, пищевых привычек начали использоваться препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), в частности, лираглутид.

Лираглутид — представитель группы арГПП-1, препаратов, продемонстрировавших уменьшение активности системы «еда-награда» как у животных в эксперименте, так и у людей. Прием данных препаратов сопровождается уменьшением продукции грелина и повышением продукции ГПП-1 [8]. Лираглутид является аналогом ГПП-1 человека длительного действия с 97% аминокислотной

гомологией по отношению к человеческому эндогенному ГПП-1. Рецепторы для ГПП-1 обнаружены в панкреатических альфа- и бета-клетках, центральной и периферической нервной системе, сердце, легких и ЖКТ, что предполагает наличие как центральных, так и периферических эффектов. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина, ингибирует секрецию глюкагона и задерживает опорожнение желудка [9].

Прием лираглутида обеспечивает клинически значимую потерю веса до 13,5% и улучшение кардиометаболических параметров (снижение гликемии, АД и уровня атерогенных липидов). Как пациенты с ожирением без СД, так и пациенты с ожирением и предиабетом имели дополнительное снижение массы тела по сравнению с плацебо (6,2% против 0,2%, $p < 0,0001$ и 8,0% против 2,6%, $p < 0,001$ соответственно) [3].

Между тем далеко не все пациенты демонстрируют выраженное снижение веса при терапии лираглутидом. По данным РКИ, при лечении лираглутидом пациентов с ожирением с/без СД доля снизивших вес на 5% и более колеблется в пределах 50–63%.

Следует отметить, что у лираглутида меньшее количество противопоказаний по сравнению с другими средствами для снижения веса, что делает его более безопасным вариантом для коморбидных пациентов с тяжелой СС-патологией [10]. Более того, для пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением продемонстрирована способность лираглутида снижать риск СС-событий и смерти [11]. Однако в отношении пациентов без СД данный эффект не доказан.

Однако при приеме лираглутида наблюдается довольно высокая частота побочных эффектов со стороны ЖКТ. Среди желудочно-кишечных симптомов были очень распространены тошнота и диарея ($\geq 1/10$), тогда как рвота, запор, боль в животе и диспепсия были относительно распространенными ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). Редко возникают анафилактические реакции ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/10\,000$). Кроме того, были описаны данные о зуде, крапивнице и ангиоэдематическом отеке на фоне терапии [12].

Таким образом, безопасность диктует определенные показания для персонализации выбора лечения ожирения этими двумя препаратами — пациенты без ССЗ и АГ могут быть кандидатами на терапию редуксином, а для пациентов, имеющих противопоказания к терапии редуксином, в приоритете — лираглутид. Однако необходима тщательная оценка в прямых сравнительных исследованиях эффектов данных препаратов на различные кардиометаболические параметры для улучшения персонализации выбора. Мы постарались реализовать решение этой важной практической задачи в данной статье. Для верификации эффектов препаратов на основные целевые процессы, к которым при ожирении, несомненно, относятся хроническое неинфекционное воспаление и оксидативный стресс (ОС), мы оценили динамику наиболее хорошо изученных биохимических маркеров этих процессов. Помимо классического маркера воспаления — С-реактивного белка (СРБ), мы включили в исследование оценку миелопероксидазы (МПО) и параоксоназы-1 (ПО-1). МПО — фермент, синтезируемый лейкоцитами и идентифицированный сегодня как маркер атеросклероза, воспаления и нарушения антиоксидантной защиты. МПО образует мощные прооксиданты, и при развитии как

инфекционного, так и неинфекционного (при ожирении и метаболическом синдроме (МС)) воспаления развившийся вследствие активации МПО и других ферментов ОС приводит к усилению оксидации липидов. Это вызывает дисбаланс прооксидантов/антиоксидантов и прогрессию атеросклеротических изменений в сосудах. МПО также может способствовать атерогенезу, нейтрализуя антиатерогенное действие липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [13]. Показано, что при определенных условиях МПО, ПО-1 и ЛПВП могут образовывать комплексы, в которых МПО и ПО-1 взаимно ингибируют активность друг друга. МПО считают независимым фактором риска атеросклероза и маркером воспаления [13].

ПО-1 выступает как противовес МПО, являясь универсальным фактором антиоксидантной защиты. Основными ее функциями являются предотвращение окисления липопротеинов, уменьшение образования липидных пероксидов и снижение риска развития атеросклероза. ПО-1 в циркуляции находится в связанном с ЛПВП виде, что обеспечивает ее стабильность, поэтому низкий уровень ЛПВП ассоциирован со снижением ПО-1. Снижение в сыворотке крови активности ПО-1 ассоциировано с усилением ОС и повышением риска развития атеросклероза [14], что позволяет рассматривать ее как значимый фактор СС-прогноза. Оценка динамики данных показателей в комплексе с кардиометаболическими и гормональными параметрами может быть полезной для понимания механизмов действия препаратов на снижение веса и факторы СС-риска. В то же время высокий уровень факторов, ассоциированных с ОС, воспалением и высоким риском прогрессии атеросклероза, может быть критерием отбора пациентов для раннего начала медикаментозной терапии ожирения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования стало сравнение эффектов лираглутида и сибутрамина (Редуксина) на динамику веса и кардиометаболических параметров у пациентов с ожирением без ССЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Время исследования. Был выполнен анализ данных пациентов с ожирением в период с августа 2017 г. по март 2020 г. в соответствии с критериями включения и исключения. Соответственно продолжительность периода включения составила 2,5 года. Продолжительность периода наблюдения — 6 мес. Сроки контрольных осмотров для определения исходной массы тела и кардиометаболических параметров — 1–14 дней до начала приема препаратов, для оценки динамики массы тела и кардиометаболических параметров — через 3 и 6 мес приема.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения: 1) возраст старше 18 лет; 2) ИМТ >30 кг/м².

Критерии исключения: 1) наличие клинически значимой сопутствующей патологии; 2) наличие СД; 3) прием препаратов, влияющих на массу тела (антидепрессанты,

нейролептики, аноретики и тому подобное) и уровень гликемии; 4) изменение в режиме приема препаратов для лечения АГ, дислипидемии; 5) хирургическое лечение ожирения в анамнезе; 6) ИМТ >50 кг/м².

Критерии прекращения участия в исследовании:

1) низкая комплаентность пациента; 2) развитие побочных реакций в ходе лечения.

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

Выборка формировалась произвольным способом на основании обследования, включавшего сбор анамнеза, определение антропометрических и лабораторных показателей в соответствии с заданными критериями.

Дизайн исследования

Неинтервенционное проспективное исследование со сбором архивных данных НМИЦ им. В.А. Алмазова. Для исследования из базы данных были отобраны пациенты, соответствующие критериям включения и исключения.

МЕТОДЫ

Для исследования из базы данных были отобраны пациенты, соответствующие критериям включения и исключения. До назначения терапии проводили обследование пациентов, включавшее сбор анамнеза, определение антропометрических и лабораторных показателей. Всем пациентам были даны рекомендации по диете (умеренное гипокалорийное питание с формированием дефицита калоража (300–500 ккал), сбалансированное по употреблению углеводов, белков и жиров (углеводы 45–55%, белки 15–20%, жиры 20–35%) с исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением животных жиров (не более 10%) от общего калоража и высоким потреблением грубых волокон (30 г/сут)), режиму питания и дозированным физическим нагрузкам. Определенное ограничение на формирование выборки оказало использование в качестве одного из препаратов сравнения Редуксина. Данный препарат не рекомендуется пациентам с серьезной АГ, ССЗ, что ограничило набор пациентов. Также экономический аспект играл значительную роль в выборе препарата. Пациенты получали терапию Редуксином 10 мг/сут 1 капсула за 30 мин до еды или лираглутидом — стартовая доза 0,6 мг/сут подкожно с увеличением по 0,6 мг с интервалами не менее 1 нед, для улучшения желудочно-кишечной переносимости, до 3 мг/сут подкожно в течение 6 мес соответственно. Для оценки динамики состояния пациента оценка антропометрических данных производилась каждые 3 мес наблюдения, лабораторный контроль показателей — через 6 мес. Произведен сравнительный статистический анализ между группами.

Основной исход исследования

В качестве основного исхода исследования было принято снижение веса >5% через 6 мес с учетом данных побочных эффектов.

Для оценки основного исхода использовались антропометрические параметры: масса тела, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), ИМТ; процент потери массы тела.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных ожидаемых результатов исследования были приняты динамика кардиометаболических параметров (глюкоза, липиды, артериальное давление); динамика уровня адипокинов (лептин, адипонектин), биохимических маркеров воспаления и оксидативного стресса (СРБ, МПО, ПО-1).

Побочные эффекты лечения; приверженность к терапии

В процессе наблюдения регистрировалось развитие побочных эффектов в группах терапии (со стороны ЖКТ, со стороны СС-системы, СНС, аллергические реакции), сравнивались частота и выраженность побочных эффектов в группах.

Приверженность к терапии оценивалась как процент пациентов, продолживших терапию в течение всего периода наблюдения.

Анализ в подгруппах

Проводился сравнительный анализ подгрупп пациентов, получавших терапию лираглутидом и Редуксином.

Методы регистрации исходов

Для исключения пациентов с патологией печени проводился анализ крови на АЛТ, АСТ, общий билирубин, патологией почек — креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ; расчет по Кокрофту–Голту), с патологией углеводного обмена — уровень глюкозы плазмы натощак. Исключение патологии со стороны сердечно-сосудистой системы проводилось анамнестически (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности III–IV ФК (NYHA), АГ с нецелевыми уровнями АД).

Методы регистрации антропометрических данных

Всем пациентам выполнялся физикальный осмотр: измерение роста в см, веса в кг, с расчетом ИМТ по формуле: масса тела (кг) / рост² (м), ОТ и ОБ в см и расчетом соотношения ОТ/ОБ, оценивался уровень АД.

Методы регистрации биохимических и метаболических параметров

Оценку биохимических параметров проводили с использованием автоматического анализатора (Cobas c311, Германия) и коммерческих наборов (наборы реагентов, Roshe, Швейцария).

Методы регистрации инсулинорезистентности

Уровень инсулина в сыворотке крови измеряли с использованием автоматического анализатора (Cobas e411, Roche, Швейцария) и с использованием коммерческих наборов Insulin Elecsys, Cobas, Roche, Швейцария, с диапазоном измерения 1,39–6945 МкМЕ/мл и нормальным значением 17,8–173,0 пмоль/л. Коэффициент пересчета пмоль/л × 0,144 = мкМЕ/мл.

Индекс НОМА был рассчитан по формуле для оценки инсулинорезистентности (IP):

$$\frac{\text{Глюкоза} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) * \text{Инсулин} \left(\frac{\text{мкМЕ}}{\text{мл}} \right)}{22,5}$$

Методы регистрации уровня гормонов, вовлеченных в метаболизм жировой ткани

Кроме того, у всех пациентов была выполнена оценка уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жиров и углеводов, регуляцию аппетита (лептин, адипонектин) натощак. Уровень адипонектина в плазме крови, а лептина — в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора (BioRad 680-монитор, автоматизированный анализатор, США). Для адипонектина (коммерческий набор BioVendor): диапазон измерения 0,026–100 мкг/мл, коэффициент чувствительности 0,026 мкг/мл, для лептина (коммерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА), DBC): диапазон измерения от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Методы регистрации маркеров воспаления и оксидативного стресса

Оценку уровня С-реактивного белка (СРБ) проводили с использованием автоматического анализатора (Cobas c311, Германия) и коммерческих наборов (наборы реагентов, Roshe, Швейцария).

Исследование уровня МПО (ИФА) выполнено набором реактивов Human Myeloperoxidase Lot P203356, R&D Systems, нг/мл, ПО-1 — набором реактивов Paraoxonase 1 (PON1), Lot L190801668, MyBioSource, мкг/мл.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался. *Методы статистического анализа данных.* Статистический анализ был проведен с использованием STATISTICA 10 (StatSoftInc, США) для Windows. Данные были представлены как среднее ± стандартное отклонение или абсолютное число (%). Был проведен корреляционный анализ, чтобы установить связь между различными параметрами. Все непараметрические данные были проанализированы с помощью критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 63 от 14.04.2014). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 64 пациента с ожирением: 25 пациентов были включены в группу «Лираглутид» (терапия лираглутидом 3 мг/сут), 39 пациентов в группу «Сибутрамин» (Редуксин 10 мг/сут), между пациентами двух групп не было выявлено статистически значимых различий. Включенные пациенты были молодого возраста, мужчины составили 31,2% от группы, средний ИМТ (37,92±5,45 кг/м²) соответствовал 2-й степени ожирения. Средний уровень гликемии был в норме (5,47±0,81 ммоль/л), но у 7,8% были

инициальные нарушения углеводного обмена. HOMA-IR составил $6,01 \pm 4,25$, что свидетельствует о наличии ИР. Уровень АД при включении был в пределах нормы ($121,36 \pm 14,17/76,0 \pm 6,73$ мм рт. ст.), но 21,8% пациентов получали гипотензивную терапию по поводу АГ.

Основные результаты исследования

Уровень адипокинов был изменен типично для пациентов с ожирением — лептин резко повышен, а адипонектин хотя и не отличался от референсных значений, был ниже, чем у здоровых людей [15].

В таблице 1 представлена в процентах динамика основных метаболических параметров (ИМТ, глюкоза, показатели липидного обмена, АД) от начала терапии к 6 мес лечения в группах «Сибутрамин» и «Лираглутид». Из таблицы следует, что оба варианта терапии обеспечили сопоставимое снижение массы тела, однако ОБ в большей степени уменьшился в группе «Сибутрамин» ($-8,9\%$ vs $-4,6\%$; $p=0,012$). По данным липидограммы у пациентов на фоне терапии лираглутидом не обнаружилось значимой динамики уровня липидов (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП)). При этом в группе «Сибутрамин» через 6 мес наблюдалось улучшение липидного профиля в виде снижения ЛПНП ($p=0,006$). Однако межгрупповые различия не имели статистической значимости. Уровень гликемии по сравнению с исходным не изменился ни в одном из вариантов лечения, хотя имелась отчетливая тенденция к более выраженному снижению в группе лираглутида ($p=0,051$). Уровень систолического АД (САД) имел тенденцию к снижению на лираглутиде ($p=0,026$) и не изменился на Редуксине. В то же время уровень диастолического АД (ДАД) существенно повысился на терапии Редуксином ($p=0,006$) и не изменился на лираглутиде. В итоге имела место тенденция к более выраженному снижению САД (сибутрамин $+0,65\%$ vs лираглутид $-9,6\%$, $p=0,086$) на лираглутиде, не достигшая статистической значимости, но по ДАД имелись статистически значимые различия с выраженной положительной динамикой на лираглутиде (сибутрамин $+6,81\%$ vs лираглутид $-7,2\%$, $p=0,005$).

В таблице 1 представлена динамика изученных гормонов в группах терапии. Как видно из представленных данных, на фоне терапии лираглутидом отмечалось более выраженное снижение уровня инсулина по сравнению с исходным уровнем ($p=0,005$), а также уменьшение индекса НОМА ($p=0,005$), в то время как у пациентов группы «Сибутрамин» отмечались только тенденции к снижению уровня инсулина ($p=0,09$) и индекса НОМА ($p=0,06$), не достигшие статистической значимости. Уровень лептина значимо снизился в обеих группах ($p=0,001$ для Редуксина и $p=0,004$ для лираглутида). В то же время повышение уровня адипонектина было значительно более выражено на Редуксине («Сибутрамин» $+45,36\%$ vs «Лираглутид» $+14,01\%$; $p=0,0095$).

Исходный уровень МПО у включенных в исследование пациентов значимо превышал верхний порог нормы, а уровень ПО-1 был в пределах референсного диапазона. Следует отметить, что уровень МПО значимо прямо коррелировал с ОТ ($r=0,36$; $p=0,021$), что свидетельствует о связи ее активности с висцеральным характером ожирения. В процессе терапии как в группе «Лираглутид», так и в группе «Сибутрамин» наблюдалось выраженное

снижение уровня МПО ($p=0,005$). Статистически значимых различий в динамике уровня СРБ зарегистрировано не было в обеих группах. Уровень ПО-1 также значимо не изменился, но имелась тенденция к его повышению, более выраженная на Редуксине. Таким образом, оба препарата оказывали положительное влияние на маркеры атерогенеза и ОС.

Нежелательные явления

Оба варианта терапии (лираглутид и Редуксин) сопровождалась развитием побочных эффектов.

Побочные эффекты в группе «Лираглутид» наблюдались у 12,5% больных в виде диспептических явлений (диарея, тошнота, рвота, опоясывающие боли в эпигастрии), у 4% развилась генерализованная аллергическая реакция по типу крапивницы, в связи с чем терапия была прекращена, 9 пациентов (36%) досрочно завершили участие в исследовании в связи с отсутствием эффекта в виде снижения массы тела.

В итоге только 12 пациентов (48%) получали терапию лираглутидом в дозе 3 мг/сут в течение 6 мес.

В группе «Сибутрамина» побочные эффекты отмечались у 20,5% пациентов, из них 5,1% пациентов завершили прием препарата в связи с развитием побочных эффектов со стороны ЖКТ, у 10,2% наблюдались побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы в виде подъема АД более 140/90 мм рт.ст., появления жалоб на учащенное сердцебиение, у 5,1% развились побочные эффекты со стороны нервной системы, 33,4% пациентов завершили участие в исследовании по причинам, не связанным с приемом препарата. Таким образом, частота и выраженность побочных эффектов были большими в группе «Сибутрамина». 18 пациентов (46,1%) группы «Сибутрамин» получали терапию в течение 6 мес.

Резюме основного результата исследования

Исследуемые препараты (лираглутид и Редуксин) обеспечили сопоставимое снижение массы тела, сопровождавшееся положительной динамикой маркеров воспаления, атерогенеза и оксидативного стресса, уровня лептина. При этом терапия лираглутидом сопровождалась более выраженным эффектом на состояние углеводного обмена, а терапия редуксином — более выраженной динамикой липидных нарушений и уровня адипонектина.

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки подтверждается тем, что поло-возрастные характеристики, частота НУО, липидных нарушений, АГ, средний ИМТ сопоставимы с таковыми в большинстве крупных РКИ и исследований РКП.

Небольшой объем выборки объясняется тем, что исследование носило одноцентровой характер и включало пациентов, посещавших НМИЦ им. В.А. Алмазова в ограниченный период времени. Определенное ограничение на формирование выборки оказало использование в качестве одного из препаратов сравнения Редуксина. Данный препарат не рекомендуется пациентам с серьезной АГ, ССЗ, что ограничило набор пациентов.

Таблица 1. Сравнение исходных характеристик и динамики метаболических параметров, гормонов, вовлеченных в метаболизм жировой ткани, маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов, завершивших 6 месяцев терапии сибутрамином и лираглутидом

	Терапия сибутрамином, n=18				Терапия лираглутидом, n=12				Р % изменения параметров на сибутрамин vs лираглутид
	Исходные характеристики	Показатели через 6 мес терапии	% снижения/увеличения от исходного	р	Исходные характеристики	Показатели через 6 мес терапии	% снижения/увеличения от исходного	р	
Масса тела, кг	103,86±17,75	93,18±17,5	-10,28	<0,001	118,5±32,4	107,25±31,6	-9,47	<0,001	0,13
ИМТ, кг/м²	36,48±4,47	32,66±4,75	-10,47	<0,001	38,75±7,3	35,12±8,18	-9,29	<0,001	0,14
ОТ, см	108±11,4	95,87±12	-11,23	<0,001	124,9±16,6	115,3±17,6	-7,71	<0,001	0,11
ОБ, см	118,6±8,62	108,04±9,78	-8,9	<0,001	120,75±16,3	115,17±15,6	-4,6	<0,001	0,012
Глюкоза	5,25±0,75	5,27±0,63	0,37	0,52	5,43±0,8	5,14±0,66	-5,3	0,77	0,051
ОХС, ммоль/л	4,97±1,02	4,48±0,9	-9,94	0,14	5,1±0,96	5,05±0,72	-1	0,77	0,71
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,09±0,76	2,62±0,69	-15,03	0,006	3,28±0,92	2,97±0,8	-9,4	0,38	0,91
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,34	1,25±0,29	2,36	0,09	1,13±0,34	1,22±0,31	8,19	0,77	0,98
ТГ, ммоль/л	1,42±0,5	1,35±96	-4,96	0,83	1,76±1,04	1,72±0,98	-2,31	0,22	0,54
САД, мм рт. ст.	120,13±13,25	120,91±8,68	0,65	0,53	124,33±17,1	113,33±5,8	-9,6	0,026	0,086
ДАД, мм рт. ст.	71,15±9,28	76,0±6,73	6,81	0,006	72,5±9,5	67,83±4,8	-7,2	0,11	0,005
Инсулин, пмоль/л	173,32±115,11	111,65±58,83	-35,58	0,09	180,2±87,5	97,3±52	-46	0,005	0,10
Индекс НОМА	5,93±4,59	4,07±1,95	-31,34	0,06	6,26±3,1	3,13±1,56	-50,08	0,005	0,09
Лептин, нг/мл	67,5±39,14	45,81±27,69	-32,12	0,001	75,9±35,3	44,2±28,7	-41,77	0,004	0,77
Адипонектин, мкг/мл	7,18±3,41	10,43±3,96	45,36	0,0009	7,24±2,16	8,25±2	14,01	0,31	0,009
Миелопероксидаза, нг/мл	106,77±116,44	71,18±112,3	-33,33	<0,001	468,17±176,1	374,91±133,5	-19,91	0,005	0,20
Параоксоназа 1, мкг/мл	2,03±0,99	2,39±1,11	17,73	0,48	2,02±0,5	1,86±0,9	-7,92	0,65	0,26
СРБ, мг/мл	4,42±4,46	3,2±3,74	-27,46	0,44	3,68±3,7	2,33±1,5	-36,6	0,11	0,29

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Все непараметрические данные были проанализированы с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (р) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

Сопоставление с другими публикациями

Через 6 мес терапии снижение массы тела >5% отмечено у 91% пациентов группы «Лираглутида» и у 88% группы «Сибутрамина». Эти результаты несколько превышают значения, продемонстрированные в РКИ. Так, в исследовании SCALE в группе пациентов с ожирением без СД, участники, хорошо ответившие на терапию изменением образа жизни (потеря >5% массы тела), были рандомизированы на 2 группы: Лираглутид 3,0 мг или плацебо. В группе, получавшей лираглутид, наблюдалось значительно большее снижение массы тела, чем в группе плацебо (6,2% против 0,2%; $p < 0,0001$), а доля пациентов, достигших как минимум 5% потери веса, составила 50,5% против 21,8% в группе плацебо за 56 нед [10]. Аналогичным образом дело обстоит с исследованиями по Редуксину. По данным наблюдательного исследования в РКП ПРИМАВЕРА снижение массы тела через 3, 6 и 12 мес лечения составило 9,5, 15,1 и 19,7% соответственно. В нашем исследовании процент потери массы тела к 6 месяцу терапии также превысил 10%. В недавнем метаанализе РКИ продолжительностью не менее одного года (10 исследований с 2623 пациентами) сибутрамин снижал массу тела на 4,2 кг (3,6–4,7 кг) больше, чем плацебо. Более высокая доля пациентов, получавших сибутрамин, достигла как >5% потери веса (55% против 27% в группе плацебо), так и >10% потери веса (28% против 10% в группе плацебо) [16].

Были получены данные о значимом снижении выраженности ИР на лираглутиде, что соответствует данным РКИ, продемонстрировавшим большую эффективность лираглутида в отношении снижения риска развития СД2 у пациентов с ранее выявленными нарушениями углеводного обмена (НУО). По данным исследования SCALE, на 160-й неделе только у 1,8% пациентов, получавших лираглутид 3,0 мг/сут, развился СД2 по сравнению с 6,2% пациентов в группе плацебо. Риск развития СД2 был снижен на 79% в группе пациентов, получавших терапию лираглутидом [10]. Тот факт, что в нашем наблюдении не отмечено значимого снижения уровня глюкозы, может объясняться как существенно меньшим периодом наблюдения, так и малым размером выборки. Кроме того, в крупном метаанализе [16] отмечено, что наибольшую динамику уровня глюкозы имеют пациенты с НУО, которых в нашем исследовании было немного (8%), в отличие от исследования SCALE, где это было критерием включения. Это же объяснение может быть дано к результатам по Редуксину.

В исследовании «ВЕСНА» среди пациентов с исходно имеющимся СД2 и другими НУО было отмечено снижение показателей глюкозы венозной крови на 7%. В исследовании ПРИМАВЕРА, где большинство участников не имело НУО (СД2 был у 18,8%, НТГ — у 3,3%, суммарно 22,2%) не представлены данные о снижении риска СД2 на фоне терапии Редуксином. В отличие от результатов ПРИМАВЕРА, демонстрировавших улучшение метаболических параметров, в частности, снижение уровня АД (сАД на 2,36 и дАД 2,09 мм рт. ст.; $p < 0,001$) на фоне снижения массы тела, нами отмечено отсутствие динамики сАД и некоторое повышение дАД. Между тем в исследовании ПРИМАВЕРА, если во время двух последовательных визитов отмечались повышение сАД и/или дАД на 10 мм рт. ст. или отмечался уровень АД выше 145/90 мм рт. ст., паци-

енту рекомендовалась отмена препарата. Соответственно, пациенты с тенденцией к повышению АД выбывали из исследования [17]. В нашем исследовании пациенты исходно были нормотензивны, поэтому даже повышение дАД на 4,6 мм рт. ст. не приводило к превышению значения 90 мм рт. ст., и они продолжали участие в исследовании. В целом, несмотря на выявленное повышение дАД, декомпенсации АД не происходило, и это не требовало отмены терапии.

На обоих препаратах отмечалась низкая приверженность к терапии (в группе «Лираглутид» — 48%, в группе «Сибутрамин» — 46,1%). Это значительно ниже, чем по данным РКИ лираглутида (75% участников завершили участие в исследовании). Это, вероятно, обусловлено тем, что одной из основных причин отказа от терапии лираглутидом в РКП является высокая стоимость препарата. В некоторых исследованиях имеются данные о более низкой приверженности на инъекционных препаратах, в частности арГПП-1. К сожалению, сопоставить наши результаты с другими исследованиями РКП мы не смогли, так как в представленных в литературе исследованиях лираглутида не оценивалась приверженность к терапии.

Приверженность к терапии на Редуксине была сопоставима с группой «Лираглутида» и существенно ниже, чем в РКИ. Учитывая, что стоимость препарата не столь высока, как для лираглутида, а форма приема препарата (per os, один раз в день) комфортна, можно предполагать, что снижение приверженности в этой группе определяется ухудшением качества жизни из-за побочных эффектов. По данным РКП (ПРИМАВЕРА), в течение 6 мес Редуксин принимали 59,3% пациентов [18], что несколько выше, чем в нашем исследовании. К сожалению, анализ причин прекращения терапии в этом исследовании не представлен, кроме указания на то, что побочные эффекты отмечались у 4,1%, и только в 0,18% случаев это стало основанием для прекращения терапии. По результатам РКИ, 21,4% не завершили исследование.

Развитие побочных эффектов наблюдалось у 16,5% участников группы Лираглутид и несколько чаще (20,6%) — группы «Сибутрамин». Наиболее частыми побочными эффектами являлись нарушения со стороны ЖКТ в виде диспептических явлений (12,5%), в 4% случаев развилась генерализованная аллергическая реакция по типу крапивницы. По данным РКИ [12], диспепсия встречалась с сопоставимой частотой, а анафилактические реакции, данные о зуде, крапивнице описаны крайне редко на фоне терапии лираглутидом ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$). Таким образом, полученные нами данные по побочным эффектам, сопоставимы с данными РКИ.

Спектр побочных эффектов Редуксина был представлен нарушениями со стороны ЖКТ (5,1 % случаев), сердечно-сосудистой системы (10,5% случаев), нервной системы (5,1 % случаев), что обусловлено присущими ему симпатомиметическими свойствами. Как уже отмечено, по данным исследования РКП ПРИМАВЕРА Редуксин продемонстрировал хорошую переносимость, и общее количество пациентов с нежелательными явлениями составило 4,1%. Не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, связанных с приемом препарата [18]. Частота побочных эффектов у включенных в наше исследование пациентов была значительно выше — 20,5%. В то же время в РКИ, сравнившем две схемы приема

сIBUTРАМИНА (непрерывный и прерывистый) в течение 44 нед, частота побочных эффектов, обычно вызываемых сIBUTРАМИНОМ, составила 17% при непрерывном лечении и 14% — при прерывистой терапии. Эти данные сопоставимы с нашими результатами.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности терапии лираглутидом и Редуксином в отношении снижения веса в процессе 6-месячной терапии. В то же время терапия лираглутидом сопровождалась более выраженным эффектом на выраженность ИР в виде значительного снижения уровня инсулина ($198,26 \pm 99,81$ пмоль/л; $108,93 \pm 64,35$ пмоль/л, $p=0,005$), а также уменьшения индекса HOMA ($7,39 \pm 5,19$; $3,58 \pm 2,22$; $p=0,005$), хотя снижение уровня глюкозы не достигло статистической значимости.

Оба препарата обеспечивали значимое снижение уровня лептина. Данный эффект описан во многих исследованиях, изучавших влияние снижения веса на динамику адипоцитокинов. В то же время Редуксин продемонстрировал значимо более выраженное повышение уровня адипонектина при сопоставимом снижении веса, что может отражать особенности его механизма действия. Известно, что выраженное снижение противовоспалительного гормона адипонектина отмечается у пациентов с ВО [19], и его повышение может быть ассоциировано с улучшением кардиоваскулярного прогноза. Учитывая выраженные антиатерогенные свойства адипонектина, можно предположить, что повышение этого гормона содружественно с уменьшением активности МПО обеспечило статистически значимое снижение уровня ЛПНП.

Мы обнаружили существенное повышение уровня МПО при ожирении до начала терапии, степень которого была взаимосвязана с ОТ, а уровень ПО-1 был в норме. Между тем, по данным литературы, активность ПО-1 у пациентов с ожирением может быть как нормальной, так и сниженной. В недавнем исследовании Cervellati С. и соавт [20] была проанализирована связь активности ПО-1 со степенью ожирения и было показано, что активность ПО-1 снижена только у пациентов с морбидным ожирением ($ИМТ > 40$ кг/м²). В процессе терапии как лираглутидом, так и сIBUTРАМИНОМ наблюдалось выраженное снижение уровня МПО, а уровни СРБ и ПО-1 не имели существенной динамики, но имелась тенденция к повышению ПО-1, более выраженная на Редуксине. Таким образом, оба препарата оказывали положительное влияние на маркеры ОС и воспаления. При анализе литературы мы не обнаружили публикаций, в которых бы анализировались эффекты изученных нами препаратов на уровень МПО и ПО-1, что позволяет полагать наши данные новыми и представляющими определенный интерес с точки зрения уточнения механизмов действия данных препаратов на сердечно-сосудистый риск у пациентов с ожирением.

Направления дальнейших исследований

В ходе работы мы идентифицировали ряд предикторов ответа на терапию каждым из изученных препаратов. В плане персонификации подходов к выбору медикаментозной терапии ожирения нам представляется полезным сравнить эффективность данных препаратов

при их назначении на основании наличия предикторов хорошего ответа. Такой подход может обеспечить как более высокую эффективность, так и лучшую переносимость и приверженность к терапии.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести довольно небольшой объем выборки, что, в частности, связано с довольно низкой приверженностью к приему не обеспечиваемых по льготе препаратов в реальной клинической практике при длительных периодах наблюдения. Существенным ограничением исследования является отсутствие рандомизации на прием того или иного препарата, что связано с наличием ограничений по приему сIBUTРАМИНА у пациентов с сопутствующей кардиопатологией (высокие уровни АД, ишемическая болезнь сердца и т.п.). Это, в свою очередь, ограничило когорту пациентов достаточно молодыми людьми без существенной сердечно-сосудистой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экономический аспект играет значительную роль в обеспечении высокой приверженности, а соответственно, и эффективности медикаментозной терапии ожирения. Для снижения неэффективных расходов важно отбирать на лечение каждым препаратом пациентов, которые получат наибольшую пользу от лечения именно этим препаратом.

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют утверждать, что терапия Редуксином может быть эффективным вмешательством у пациентов с ожирением 1–2-й степени и низким риском развития СД. Учитывая более значимую динамику ОБ на терапии Редуксином, можно предполагать, что глютеофеморальный тип ожирения является опцией выбора для терапии сIBUTРАМИНОМ, тем более что при этом варианте ожирения реже встречаются противопоказания к нему.

Терапия лираглутидом, по данным наших более ранних исследований, более эффективна у пациентов с ИМТ от 35 до 45 кг/м² и обеспечивает более выраженный эффект на НУО, а потому особо показана пациентам с дисгликемией. Учитывая высокую стоимость препарата, отбор кандидатов на лечение лираглутидом должен проводиться с использованием шкал предикции ответа во избежание неэффективных финансовых потерь. Это тем более важно, что одним из наиболее сильных предикторов высокой приверженности к терапии лираглутидом, по данным как наших [3], так и зарубежных [21] исследований, является процент потери веса на ранних сроках терапии (3 мес). Хорошие результаты вскоре после старта вмешательства создают позитивный настрой и повышают желание пациента продолжить терапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено на средства, выделенные для выполнения государственного задания № 2021-24 в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

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

Участие авторов. Матвеев Г.А. — получение и анализ данных (набор пациентов группы сибутрамина, сбор анамнеза, объективный осмотр, обследование), статистический анализ данных, написание раздела статистический анализ, формирование таблиц, частичное написание раздела результаты исследования (по пациентам, получавшим сибутрамин); Голикова Т.И. — получение и анализ данных (набор пациентов группы лираглутида, сбор анамнеза, объективный осмотр, обследование), подбор литературы для раздела актуальность, его написание, частичное написание раздела результаты исследования (по пациентам, получавшим лираглутид), написание аннотации и ее перевод; Васильева А.А. — получение и анализ данных (формирование базы данных пациентов), описание раздела объекты исследования в статье; Васильева Е.Ю. — получение и анализ данных (получение и оценка лабораторных результатов), описание методик лабораторных исследований, написание раздела методы обследования;

Бабенко А.Ю. — концепция и разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, написание разделов дизайн исследования, обоснование, формирование цели исследования, резюме результата исследования, обсуждение результата исследования, общая коррекция рукописи с целью повышения научной ценности статьи; Шляхто Е.В. — концепция и разработка дизайна исследования, внесение в рукопись существенной (важной) 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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Мосикян А.А., Деревницкому И.В. за помощь в разработке дизайна и статистическом анализе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Colditz GA, Willett WC, Rotsnizky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):481-486. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-7-199504010>
- Sharon MF. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(1):3-14. doi: <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12510>
- Тихоненко Е.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 22-30. [Tikhonenko EV, Babenko AY, Shlyakhto EV. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):22-30. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet9584
- Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации / Под ред. Шляхто Е.В. — Санкт-Петербург; 2017. [Diagnostika, lecheniye, profilaktikaozhireniyaassotsirovannykhsnimzabolevaniy. Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Ed. by Shlyakhto EV. Saint-Petersburg; 2017. (In Russ.)].
- Smith I, Goulder M. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract*. 2001;50:505-512.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for proprietary medicinal products opinion following an article 31 referral sibutramine. 2 December 2002 CPMP/4514/02/Final. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 36-44. [Dedov II, Melnichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program «Primavera». *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2016136-44>
- Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al. A Two-Year Randomized Trial of Obesity Treatment in Primary Care Practice. *N Engl J Med*. 2011;365:1969-1979. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109220>
- Madsbad S. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD™) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2009;4(2):119-129. doi: <https://doi.org/10.1586/17446651.4.2.119>
- Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract*. 2017;3(1):3-14. doi: <https://doi.org/10.1002/osp4.84> IF 3.969
- Kumbhani DJ. Liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results – leader. American college of cardiology; 2018.
- Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(3-4):202-230. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.202>
- Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко О.М. Миелопероксидаза и ее роль в развитии ишемической болезни сердца // *Український кардіологічний журнал*. — 2014. — №4. — С. 119-126. [Gavrylenko TI, Ryzhkova NO, Parkhomenko OM. Myeloperoxidase and its role in development of ischemic heart disease. *Ukrainian cardiology journal*. 2014;4:119-126 (In Russ.)].
- Rosenblat M, Volkova N, Ward J, et al. Paraoxonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):49-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.054>
- Бабенко А.Ю., Матвеев Г.А., Алексеев Т.И., и др. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т. 25. — №6. — С. 639-652. [Babenko AY, Matveev GA, Alekseenko TI, et al. Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism. *Arterial Hypertension*. 2019;25(6):639-652. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-65216>
- Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7631):1194-1199. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39385.413113.25>
- Weeks P, Andersson C, Fosbøl EL, et al. The Weight Lowering Effect of Sibutramine and Its Impact on Serum Lipids in Cardiovascular High Risk Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus — An Analysis From the SCOUT Lead-In Period. *BMC Endocr Disord*. 2010;26;10:3. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-10-3>
- Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts*. 2018;11(4):335-343. doi: <https://doi.org/10.1159/00048888019>
- Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 3-10. [Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):3-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET201733-1>
- Cervellati C, Bonaccorsi G, Trentini A, et al. Paraoxonase, arylesterase and lactonase activities of paraoxonase-1 (PON1) in obese and severely obese women. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(1-2):18-24. doi: <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1405274>
- Cuomo A, Bolognesi S, Goracci A, et al. Feasibility, Adherence and Efficacy of Liraglutide Treatment in a Sample of Individuals With Mood Disorders and Obesity. *Front Psychiatry*. 2018;9:784. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00784>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н. [**Alina Y. Babenko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint-Petersburg, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN: 9388-1077; Researcher ID: Q-6714-2016;
e-mail: alina_babenko@mail.ru

Матвеев Георгий Александрович, аспирант [Georgy A. Matveev, MD, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>; e-mail: zx5000@mail.ru

Голикова Татьяна Игоревна, аспирант [Tatiana I. Golikova, MD, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>; eLibrary SPIN: 2527-5440; e-mail: tanya.golya@gmail.com

Васильева Анастасия Алексеевна, аспирант [Anastasia A. Vasileva, MD, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0919-7607>; e-mail: dr.volynets@gmail.com

Васильева Елена Юрьевна [ElenaYu. Vasilieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3185-3957>;
eLibrary SPIN: 8546-5546; e-mail: elena-almazlab@yandex.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; eLibrary SPIN: 6679-7621; e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Васильева А.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Сравнение эффектов терапии ожирения лираглутидом и сибутрамином // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 218-228.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12498>

TO CITE THIS ARTICLE:

Georgy A. Matveev, Tatiana I. Golikova, Anastasia A. Vasileva, Elena Yu. Vasilieva, Alina Y. Babenko, Evgeny V. Shlyakhto. Comparison of the effects of liraglutide and sibutramine in obese patients. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):218-228.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12498>

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. Названия 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»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

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
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

