

Можирение и метаболизм

235

Юбилей

236

*Научные
исследования*

276

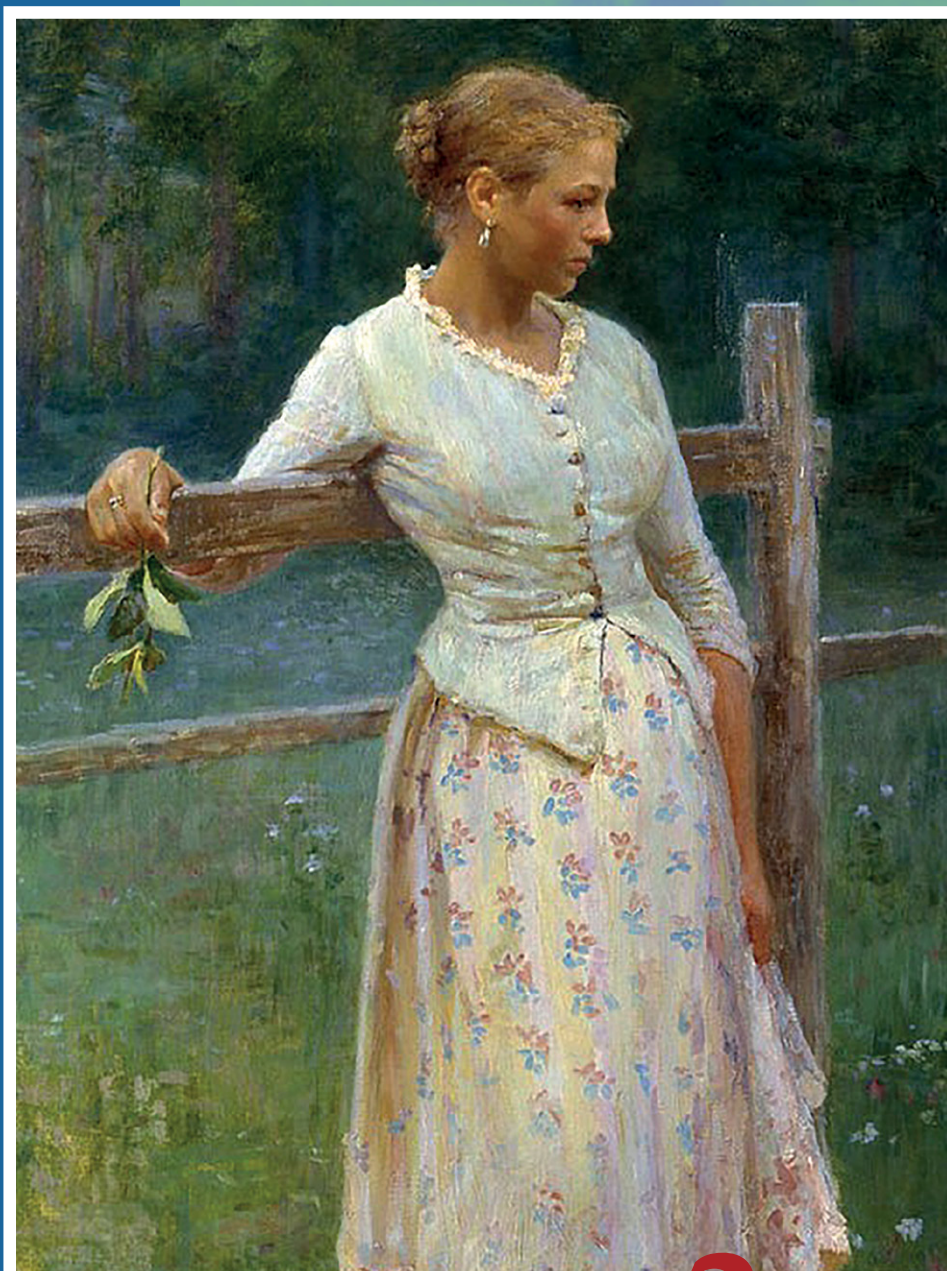
*Клинический
случай*

282

*Научные
обзоры*

345

*Клинические
рекомендации*



С О Д Е Р Ж А Н И Е

Юбилей

МАРОВА ЕВГЕНИЯ ИВАНОВНА (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ).....235

Научные исследования

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРИТЕОЗОМ

Е.Е. Бибик, Е.А. Добрева, А.Р. Айнетдинова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева 236

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИТЕЛ К СУР11В2 ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ

Н.Ю. Романова, Л.С. Селиванова, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина 245

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, В.А. Крутова, Н.С. Просолупова 254

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА МУЖЧИН С АСТЕНОЗОСПЕРМИЕЙ И АСТЕНОТЕРАТОЗОСПЕРМИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДОМ

Д.Н. Бобков, Р.В. Роживанов, И.И. Витязева 263

ИЗМЕНЕНИЯ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК, УРОВНЯ АНДРОГЕНОВ И ЭСТРОГЕНОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА ПРЕПАРАТАМИ ТЕСТОСТЕРОНА ИЛИ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

З.Ш. Павлова, И.И. Голодников, Я.А. Орлова, А.А. Камалов 268

Случай из практики

ЭТАПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ГИПОПАРИТЕОЗЕ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Т.М. Афонасьева, Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева 276

Научные обзоры

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: ЦВЕТА, ДЕПО И ФУНКЦИИ

Т.И. Романцова 282

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И БИОМАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Т.А. Кантур, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко 302

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ПРОБЛЕМА СОПРЯЖЕННОСТИ И ЭТАПНОСТИ РАЗВИТИЯ

Е.В. Киселева, Т.Ю. Демидова 313

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Е.Д. Кумельский, В.В. Половинкина 320

ЭНДОКРИННЫЕ ДИСРАПТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТАКИХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, КАК САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

А.А. Евтеева, М.С. Шеремета, Е.А. Пигарова 327

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: КОММУНИКАЦИИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

В.В. Климонтов, Д.М. Булумбаева 336

Клинические рекомендации

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)»

Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко, Л.В. Адамян, Е.А. Трошина, Н.В. Молашенко, А.И. Сазонова, Е.В. Уварова, Р.М. Есаян, Е.Н. Андреева, Ж.А. Ужегова, М.А. Карева, Н.Ю. Калинин, Б.М. Шифман, В.В. Фадеев, Е.В. Бирюкова, М.Б. Анциферов, Л.А. Суплотова, Т.П. Киселева, М.И. Ярмолинская, Л.В. Сутурина 345



Полный текст статьи доступен в электронной версии журнала на сайте www.omet-endojournals.ru

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 27.08.2021 г.
Подписано в печать 17.10.21 г.

При перепечатке ссылка
на журнал «Ожирение
и Метаболизм» обязательна

ОЖИРЕНИЕ и МЕТАБОЛИЗМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18, №3 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)
Зубев 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)
Тронько 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

OBESITY and METABOLISM

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL
JOURNAL

Volume 18 Issue 3 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 Research Centre

© Endocrinology Research Centre, 2021

*Russian Academy of Sciences

C O N T E N T S

Anniversary

VEGENIA I. MAROVA (90TH ANNIVERSARY)..... 235

Original studies

METABOLIC FEATURES OF YOUNG PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Bibik E.E., Dobrova E.A., Ajnetdinova A.R., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. 236

THE RESULTS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF ANTIBODIES TO CYP11B2 IN PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

Romanova N.Y., Selivanova L.S., Platonova N.M., Beltsevich D.G., Troshina E.A. 245

THE FREQUENCY AND STRUCTURE OF METABOLIC DISORDERS IN OBESE WOMEN IN COMBINATION WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Krutova V.A., Prosolupova N.S. 254

EJACULATE QUALITY INDICATORS OF MEN WITH ASTHENOZOOSPERMIA AND ASTHENOTERATOZOOSPERMIA BY TREATMENT OF OBESITY WITH LIRAGLUTIDE

Bobkov D.N., Rozhivanov R.V., Vityazeva I.I. 263

CHANGES IN ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS, ANDROGEN AND ESTROGEN LEVELS DURING CORRECTION OF MALE HYPOGONADISM WITH TESTOSTERONE OR HCG: RESULTS OF A RETROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

Pavlova Z.S., Golodnikov I.I., Orlova Y.A., Kamalov A.A. 268

Case report

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM: A CASE SERIES

Afonasyeva T.M., Kovaleva E.V., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. 276

Reviews

ADIPOSE TISSUE: COLORS, DEPOTS AND FUNCTIONS

Romantsova T.I. 282

PREVALENCE AND BIOMARKERS IN METABOLIC SYNDROME

Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. 302

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE PROBLEM OF CONJUNCTION AND PHASING

Kiseleva E.V., Demidova T.Y. 313

METABOLIC ENDOTOXEMIA: POSSIBLE CAUSES AND CONSEQUENCES

Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumelsky E.D., Polovinkina V.V. 320

ENDOCRINE DISRUPTORS IN THE PATHOGENESIS OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES SUCH AS DIABETES MELLITUS, MALIGNANT NEOPLASMS, CARDIOVASCULAR DISEASES, PATHOLOGY OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

Evteeva A.A., Sheremeta M.S., Pigarova E.A. 327

LYMPHATIC SYSTEM AND ADIPOSE TISSUE: CROSSTALK IN HEALTH AND DISEASE

Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M. 336

Clinical practice guidelines

RUSSIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES «CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA»



Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Adamyan L.V., Troshina E.A., Molashenko N.V.,
Sazonova A.I., Uvarova E.V., Esayan R.M., Andreeva E.N., Uzhegova Z.A., Kareva M.A.,
Kalinchenko N.Y., Shifman B.M., Fadeev V.V., Biryukova E.V., Antsiferov M.B.,
Suplotova L.A., Kiseleva T.P., Yarmolinskaya M.I., Suturina L.V. 345



The full text of the article is available in the electronic version of the journal on the website
www.omet-endojournals.ru

МАРОВА ЕВГЕНИЯ ИВАНОВНА (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Исполнилось 90 лет со дня рождения и 65 лет медицинской деятельности выдающегося российского эндокринолога, профессора, доктора медицинских наук, Евгении Ивановны Маровой.

Е.И. Марова родилась в Москве 17 сентября 1931 г. Выпускница Первого московского медицинского института, она 4 года работала участковым терапевтом. В 1961–1963 гг. училась в ординатуре по специальности «эндокринология» в Центральном институте усовершенствования врачей под руководством профессоров Е.А. Васюковой, Н.Т. Старковой, В.Р. Клячко, которых считает своими учителями. После окончания ординатуры с 1963 г. по настоящее время работает в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (до 1989 г. — Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ИЭЭХГ), до 1992 г. — Всесоюзный эндокринологический центр АМН СССР). В центре Е.И. Марова последовательно прошла путь от младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника до заведующей отделением нейроэндокринологии (1989–2005) и директора Института клинической эндокринологии (1989–2002). Основным направлением научных интересов Е.И. Маровой на протяжении более чем четырех десятилетий является клиническая нейроэндокринология. В 1967 г. она защитила кандидатскую диссертацию, изучив функциональное состояние коры надпочечников при болезни Иценко–Кушинга. С этого времени Евгения Ивановна является безусловным лидером и экспертом по проблемам гиперкортицизма. Одновременно Е.И. Марова проводила исследования по эффективности лечения акромегалии и гиперпролактинемии, изучает патогенез кортикотропином, соматотропином. В 1984 г. Е.И. Маровой вместе с группой ученых физиков присвоена государственная премия СССР за разработку и внедрение в клиническую практику высокоэффективного метода лечения опухолей гипофиза — радиотерапии пучком протонов. В 1992 г. Е.И. Марова защитила докторскую диссертацию, обобщив огромный опыт по изучению патогенеза, диагностики и лечения болезни Иценко–Кушинга. Специализированное отделение нейроэндокринологии, созданное в 1989 г. и возглавляемое Е.И. Маровой, является

единственным в России, в нем оказывается помощь наиболее сложным пациентам из всех регионов России. Под руководством Е.И. Маровой разработаны оптимальные алгоритмы диагностики и лечения таких тяжелых заболеваний нейроэндокринной системы, как болезнь Иценко–Кушинга, акромегалия, синдром гиперпролактинемии, гипопитуитаризм и др. Усовершенствованы топическая и гормональная диагностика опухолей гипофиза с использованием магнитно-резонансной томографии, функциональных тестов и маркеров гипоталамо-гипофизарной системы. Внедрены в клиническую практику уникальные методы лечения опухолей гипофиза (облучение протонным пучком, лечение агонистами дофамина и аналогами сандостатина наряду с применением трансфеноидальной аденомэктомии). Создана единая система диагностики, лечения, гормонально-метаболической послеоперационной коррекции, реабилитации и мониторинга пациентов с аденомами гипофиза. Проводятся иммуногистохимические исследования удаленных опухолей гипофиза для прогностических оценок рецидива заболевания или продолженного роста опухоли. Одной из сфер научных интересов Е.И. Маровой являются метаболические остеопатии, проблемы вторичного остеопороза при различных эндокринных заболеваниях. Большой вклад внесен в изучение патогенеза и лечения стероидного остеопороза. Под руководством Е.И. Маровой совершенствовались и внедрялись в клиническую практику новые методы диагностики и лечения остеопенического синдрома при эндокринопатиях. Е.И. Марова и ее сотрудники участвуют во многих международных исследованиях по изучению эффективности препаратов для лечения и профилактики остеопороза. Профессор Е.И. Марова — автор свыше 250 научных работ, в том числе монографий, методических пособий для врачей, ею подготовлены свыше 20 кандидатов медицинских наук, доктор медицинских наук. С 1976 по 1991 гг. Е.И. Марова была главным внештатным эндокринологом МЗ РСФСР и председателем Российского общества эндокринологов, а с 1992 г. — вице-президентом Российской ассоциации эндокринологов. Более 30 лет она оказывает методическую и консультативную помощь главным эндокринологам, заведующим кафедрами и курсами эндокринологии из всех регионов России, многие из них считают себя учениками Е.И. Маровой. Много лет Е.И. Марова была зам. главного редактора журнала «Проблемы эндокринологии». А с 1998 г. Евгения Ивановна была главным редактором журнала «Остеопороз и остеопатии» и ныне остается зам. главного редактора этого издания. Свой юбилей Е.И. Марова встречает в расцвете творческих сил, свое предназначение она видит в оказании квалифицированной помощи пациентам, воспитании нового поколения врачей и научных работников, пропагандировании знаний по нейроэндокринологии и остеопатиям среди медицинских работников.

Редакция и читатели журнала «Ожирение и метаболизм» искренне поздравляют Е.И. Марову с юбилеем, желают крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов!



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ



© Е.Е. Бибик*, Е.А. Добрева, А.Р. Айнетдинова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Основные компоненты минерального обмена способны влиять на неклассические органы-мишени в виде жировой ткани, поджелудочной железы, сосудистой стенки. «Метаболические» эффекты паратиреоидного гормона (ПТГ) и других участников фосфорно-кальциевого обмена в условиях гиперфункции околощитовидных желез остаются до конца не изученными. Исследование нарушений углеводного, жирового и других видов обмена при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) необходимо для разработки эффективных мер профилактики и лечения пациентов в целях повышения качества и продолжительности жизни населения.

Цель. Изучить основные параметры метаболизма у пациентов молодого возраста в активной стадии ПГПТ до проведения хирургического лечения.

Материалы и методы. Проведено одномоментное сравнительное исследование пациентов молодого возраста с ПГПТ и здоровых добровольцев, сопоставимых по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Участникам проведено комплексное биохимическое и гормональное обследование, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест, оценен состав тела методом биоимпедансометрии.

Результаты. В исследование включен 21 пациент с ПГПТ и 18 здоровых добровольцев. У больных ПГПТ определяются более высокие значения триглицеридов сыворотки крови ($p=0,003$) в отсутствие статистически значимых различий по основным параметрам углеводного и пуринового обмена при сравнении с группой контроля. У 42,9% пациентов выявлены признаки висцерального ожирения, в том числе при нормальном ИМТ. Инсулинорезистентность в группе ПГПТ отмечена в 52,4% случаев, при этом показатели М-индекса статистически значимо ниже таковых подгруппы контроля ($p=0,008$), несмотря на сопоставимый состав тела участников. М-индекс продемонстрировал прямую связь с уровнем фосфора крови ($p=0,010$) только в общей группе. Определяются статистически значимые положительные корреляции ПТГ, альбумин-скорректированного кальция и остеокальцина с уровнем триглицеридов, кальция — с гликемией натощак, а также ПТГ — с уровнем мочевой кислоты.

Заключение. ПГПТ характеризуется формированием у пациентов инсулинорезистентности — основного фактора риска развития серьезных нарушений углеводного и жирового обмена. Прямая связь концентраций ПТГ и кальция крови с уровнем триглицеридов, а также тенденция к гипертриглицеридемии относительно здорового контроля позволяют предполагать влияние заболевания на развитие дислипидемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; паратгормон; кальций; инсулинорезистентность; сахарный диабет; дислипидемия; гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест.

METABOLIC FEATURES OF YOUNG PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

© Ekaterina E. Bibik*, Ekaterina A. Dobрева, Alina R. Ajnetdinova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The main components of mineral metabolism can influence non-classical target organs such as adipose tissue, pancreas, vascular wall. The «metabolic» effects of parathyroid hormone (PTH) and other participants of phosphorus-calcium metabolism in the hyperfunction of parathyroid glands remain unclear. The study of disorders of carbohydrate, fat and other types of metabolism in primary hyperparathyroidism (PHPT) will help to develop effective measures for prophylaxis and treatment of the patients in order to improve the quality and life span of the population.

AIM: To study the main parameters of metabolism in young patients with an active stage of PHPT before surgical treatment.

MATERIALS AND METHODS: A one-stage comparative study of young patients with PHPT and healthy volunteers matched by sex, age and body mass index (BMI) was carried out. The participants underwent a comprehensive biochemical and hormonal examination, a hyperinsulinemic euglycemic clamp and a bioimpedance analysis of the body composition.

RESULTS: 21 patients with PHPT and 18 healthy volunteers were included in the study. Patients with PHPT have higher level of serum triglycerides ($p=0.003$) without statistically differences of the main carbohydrate and purine parameters comparing with the control group. Visceral obesity were revealed in 42.9% of patients, including those with a normal BMI. Insulin resistance in the PHPT group was noted in 52.4% of cases, while the M-index was statistically lower than in the control subgroup ($p=0.008$), despite of the comparable body composition of the participants. The M-index showed a positive correlation with blood phosphorus level ($p=0.010$) only in the general group. Statistically positive correlations of PTH, albumin-corrected calcium and osteocalcin with triglyceride levels, calcium with fasting glycaemia, and PTH with uric acid levels were determined.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSION: PHPT is associated with insulin resistance in patients that is the main risk factor for the development of serious carbohydrate and fat disorders. The positive correlation of PTH and blood calcium levels with triglycerides, as well as the tendency to hypertriglyceridemia comparing with healthy volunteers, suggest the disease effect on the development of dyslipidemia.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; calcium; insulin resistance; diabetes mellitus; dyslipidemia; hyperinsulinemic euglycemic clamp.

ОБОСНОВАНИЕ

В классическом понимании околощитовидные железы (ОЩЖ) выступают основным регулятором минерального обмена благодаря действию паратгормона (ПТГ) на кости и почки. В то же время результаты ряда эпидемиологических и экспериментальных исследований свидетельствуют о неклассических «точках приложения» для ПТГ и кальция, таких как жировая ткань, поджелудочная железа, сосудистая стенка, кардиомиоциты и другие, где они участвуют в регуляции энергетических процессов, артериального давления и обмена веществ. Среди населения в целом уровень ПТГ положительно ассоциируется с развитием метаболического синдрома и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, однако «метаболические» эффекты ПТГ и других компонентов минерального обмена в условиях патологии ОЩЖ изучены недостаточно. При первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) достоверно чаще диагностируются сахарный диабет, ожирение, инсулинорезистентность (ИР), артериальная гипертензия и другие патологии [1]. По результатам наших более ранних работ анализ базовых показателей углеводного и жирового обмена выявил проатерогенные изменения липидного спектра крови при ПГПТ в виде статистически значимого повышения уровня ЛПНП, а также тенденцию к повышению постпрандиального уровня гликемии и инсулина среди пациентов с более тяжелой формой заболевания в соответствии с увеличением концентрации ПТГ в крови. Тем не менее опубликованные отечественные и зарубежные исследования содержат противоречивые результаты об обратимости обменных нарушений после паратиреоидэктомии, не позволяя разграничить роль гиперкальциемии и гиперпаратиреоза и охарактеризовать полноценную картину взаимосвязи метаболического синдрома и ПГПТ. Вероятно, это связано с разнородностью выборок по полу и возрасту, тяжести заболевания и др. Подробное изучение аспектов всех развивающихся при данной патологии нарушений является необходимым условием для разработки эффективных профилактических и терапевтических мер, направленных на повышение качества и продолжительности жизни населения. В связи с этим мы провели исследование с использованием современных точных методов диагностики, включая гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест, среди пациентов исключительно молодого возраста во избежание возрастных изменений метаболизма.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить основные параметры метаболизма у пациентов молодого возраста в активной стадии ПГПТ до проведения хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Сентябрь 2018 г. — октябрь 2020 г.

Изучаемые популяции

Изучались две популяции: пациенты с ПГПТ (1) и добровольцы группы контроля без патологии ОЩЖ (2).

Популяция 1.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ПГПТ.

Критерии исключения: возраст старше 45 лет; тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность); снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ по EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м²; ожирение II–III степени; сахарный диабет 1 и 2 типов; гормонально-активные опухоли гипофиза, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, надпочечников; хирургические операции на поджелудочной железе в анамнезе; нарушение функции щитовидной железы (гипо-/гипертиреоз); нарушение менструального цикла (у женщин); прием препаратов, влияющих на минеральный обмен (препараты кальция, активных метаболитов витамина D, тиазидные диуретики, деносуидаб, бисфосфонаты), на момент включения в исследование; прием сахароснижающей терапии, аналогов соматостатина, агонистов дофаминовых рецепторов; психические заболевания; онкологические заболевания, в том числе в анамнезе; перенесенная острая респираторная инфекция или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца; беременность; лактация.

Популяция 2.

Критерии включения: возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: все критерии исключения для популяции 1, а также наличие любой патологии ОЩЖ.

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

Выборка пациентов и группа контроля формировались произвольно согласно критериям включения и исключения.

Дизайн исследования

Одномоментное одноцентровое интервенционное двухвыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

У пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев исследованы основные биохимические и гормональные

показатели минерального, углеводного, жирового и пуринового обмена, проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), определена инсулинорезистентность (ИР) при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, а также проведена оценка состава тела биоимпедансным методом.

Методы

Постановка диагноза ПГПТ осуществлялась в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями 2020 г.

Наличие критериев исключения у участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза жизни (перенесенные хирургические операции, заболевания, прием лекарственных препаратов), изучения результатов ранее проведенных обследований (анализы крови на инсулиноподобный фактор роста 1, тиротропный гормон, анализ суточной мочи на метанефрин, норметанефрин, анализ суточной мочи и вечерней слюны на кортизол при подозрении на наличие эндогенного гиперкортицизма, анализы крови на аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, общий билирубин, креатинин, глюкозу, электрокардиограмма, консультации терапевта и/или кардиолога), физикального осмотра (измерение роста, массы тела, расчета индекса массы тела (ИМТ), оценка объективных признаков гиперкортицизма).

Биохимические показатели сыворотки крови (кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), магний (РИ 0,7–1,05 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ натощак 3,1–6,1 ммоль/л), общий холестерин (РИ 3,3–5,2 ммоль/л), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, РИ 1,1–3,0 ммоль/л), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, РИ 1,15–2,6 ммоль/л для женщин, РИ 0,9–2,6 мкмоль/л для мужчин), триглицериды (РИ 0,1–1,7 ммоль/л), мочевая кислота (РИ 142–339 мкмоль/л для женщин, РИ 202–416 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 Ед/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Определение интактного ППГ крови (РИ 15–65 пг/мл), С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и остеокальцина (РИ 15–46 нг/мл) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия), 25(OH)D (РИ 30–100 нг/мл) — на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) методом иммуноферментного анализа. Гликированный гемоглобин (РИ 4–6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США). Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 * (40 – измеренный уровень альбумина, г/л). СКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI 2009. ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ (кг/м²) = масса тела (кг) / рост² (м²).

ПГТТ проводился по стандартному алгоритму с определением уровня глюкозы в сыворотке крови натощак

и через 120 мин после перорального приема 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенного в 250 мл воды.

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест выполнялся натощак согласно методике, описанной R. DeFronzo [2], и включал внутривенное введение человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия с постоянной скоростью 1 мЕд/кг*мин при помощи инфузионной системы (Perfusor compact, B. Braun, Германия) и раствора декстрозы 20% через волюметрический насос (Infusomat fmS; B. Braun, Германия). Целевые значения гликемии на протяжении клэмп-теста (5,3±0,3 ммоль/л) поддерживались посредством изменения скорости введения декстрозы под контролем концентрации глюкозы крови каждые 5–10 мин с использованием глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). ИР характеризуется показателем М-индекса, определяющего количество поглощаемой декстрозы на килограмм массы тела пациента в минуту (мг/кг*мин) на фоне равновесного состояния. Степень тяжести ИР по данным М-индекса определялась согласно следующим значениям: ≤2 — тяжелая, 2–4 — средняя; 4–6 — легкая, >6 — отсутствие ИР [3].

Биоимпедансометрия для оценки состава тела осуществлялась с помощью анализатора InBody-770 (Inbody Co., LTD, Корея).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика переменных представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3]. Сравнительный анализ показателей исследуемой группы и группы контроля проведен с помощью критерия Манна-Уитни или критерия Хи-квадрат (χ²), при необходимости применялась поправка Йейтса. Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Этическая экспертиза

Проект научного исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 25.07.2018 (протокол №14). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено обследование 21 пациента молодого возраста (соотношение мужчин и женщин 1:4, медиана возраста 36 лет [32; 40]) с установленным диагнозом ПГПТ и 18 добровольцев группы контроля, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ, без патологии ОЩЖ и углеводного обмена.

На момент включения в исследование длительность ПГПТ у пациентов (с момента появления первых симптомов заболевания или определения отклонений лабораторных показателей минерального обмена) составила 3 года [2; 4], min 6 мес, max 16 лет. При этом манифестная форма заболевания наблюдалась в 71,4% случаев (n=15): изолированный нефролитиаз

диагностирован в 52,4% случаев (n=11) при сохранной фильтрационной функции почек, смешанная форма заболевания с поражением почек и костной ткани в виде снижения минеральной плотности костей и/или предшествующих низкоэнергетических переломов костей — в 19% (n=4). Лабораторные показатели исследуемой группы пациентов и группы контроля представлены в табл. 1.

У 20 пациентов по результатам стандартных методов обследования не отмечалось отклонений показателей углеводного обмена, у 1 пациента по результатам ПГТТ выявлено нарушение толерантности к глюкозе. В 47,6% случаев ПГТТ (n=10) выявлена дислипидемия, а в 28,6% (n=6) — повышение уровня мочевой кислоты. Метаболические параметры исследуемой группы пациентов и группы контроля представлены в табл. 2.

Таблица 1. Основные показатели минерального обмена в обследуемых группах

Показатель	Пациенты (n=21)	Контроль (n=18)	p, критерий Манна-Уитни
Возраст, лет	36 [32; 40]	29 [28; 38]	0,065
Пол	М — 4 (19%), Ж — 17 (81%)	М — 5 (28%), Ж — 13 (72%)	0,792*
ИМТ, кг/м ²	23,9 [21,9; 26,8]	23,5 [22,3; 25,6]	0,447
ПТГ, пг/мл	135,5 [106,1; 186,2]	38,3 [29,6; 43,5]	<0,001
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,71 [2,61; 2,91]	2,25 [2,19; 2,29]	<0,001
Фосфор, ммоль/л	0,76 [0,73; 0,83]	1,17 [1,10; 1,29]	<0,001
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	74 [64; 85]	55 [46; 62]	<0,001
Остеокальцин, пг/мл	45,28 [41,00; 54,60]	19,25 [14,90; 22,10]	<0,001
25(ОН)D, нг/мл	19,4 [13,7; 21,8]	24,5 [19,5; 42,2]	0,020
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	103 [95; 111]	98 [92; 105]	0,291

Примечание. * — критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Результаты представлены медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3], уровень статистической значимости p=0,05. Жирным выделены значения, достигшие статистической значимости.

Таблица 2. Метаболические параметры в обследуемых группах

Показатель	Пациенты (n=21)	Контроль (n=18)	p, критерий Манна-Уитни
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,05 [4,77; 5,22]	4,70 [4,50; 5,06]	0,125
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	5,51 [4,56; 6,48]	4,99 [4,40; 5,74]	0,464
Гликированный гемоглобин, %	5,3 [5,1; 5,5]	5,2 [5,1; 5,5]	0,866
Общий холестерин, ммоль/л	4,94 [4,38; 5,41]	5,20 [4,59; 5,49]	0,377
ЛПНП, ммоль/л	2,85 [2,53; 3,54]	3,40 [2,25; 3,63]	0,692
ЛПВП, ммоль/л	1,41 [1,17; 1,77]	1,58 [1,39; 1,81]	0,411
Триглицериды, ммоль/л	1,13 [0,90; 1,39]	0,80 [0,66; 1,00]	0,003
Мочевая кислота, ммоль/л	288,02 [246,39; 347,90]	248,10 [227,60; 271,02]	0,192
Показатель	Пациенты (n=21)	Контроль (n=14)	p, критерий Манна-Уитни
М-индекс, мг/кг*мин	5,48 [4,30; 7,43]	7,45 [6,45; 10,59]	0,008
Масса скелетной мускулатуры, кг	25,7 [23,1; 29,0]	24,9 [23,0; 34,7]	0,915
Общее содержание жировой ткани, %	31,0 [21,3; 35,0]	30,8 [24,8; 33,1]	0,603
Площадь висцеральной жировой ткани, см ²	88,5 [58,0; 110,3]	85,8 [60,0; 102,8]	0,571

Примечание. Результаты представлены медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3], уровень статистической значимости p=0,05. Жирным выделены значения, достигшие статистической значимости.

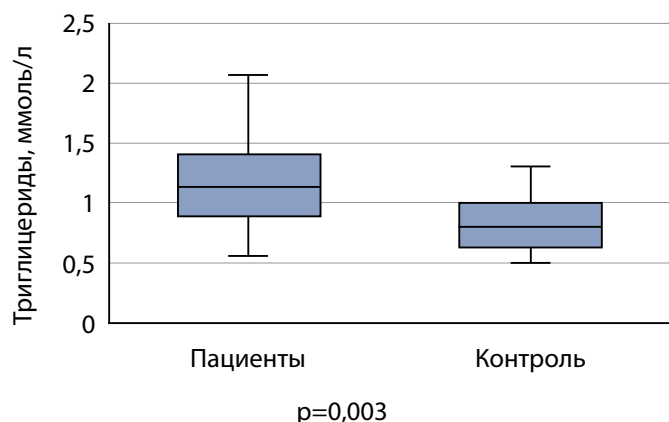


Рисунок 1. Сравнение уровней триглицеридов сыворотки крови в обследованных группах.

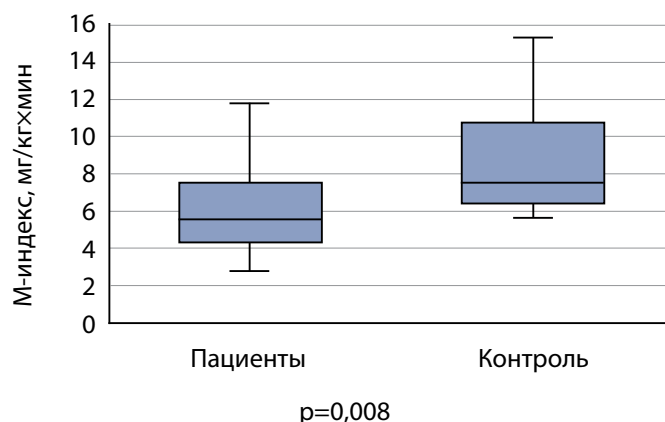


Рисунок 2. Сравнение показателей М-индекса в обследованных группах.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в соответствии с ИМТ 12 пациентов обладали нормальной массой тела, 8 — избыточной массой тела и 1 человек имел ожирение 1-й степени, при этом в 42,9% случаев ($n=9$) выявлены признаки висцерального ожирения по данным импедансометрии (площадь висцеральной жировой ткани более 100 см²), в том числе при нормальном ИМТ. ИР по результатам клэмп-тестов диагностирована у 52,4% больных ПГПТ ($n=11$), из них четверо продемонстрировали ИР средней степени тяжести, тяжелой ИР в обследуемых группах не наблюдалось. В подгруппе пациентов с ПГПТ и ИР висцеральное ожирение отмечено у 63,6% пациентов.

При сравнительном анализе у больных ПГПТ выявлены статистически значимо более высокие значения триглицеридов сыворотки крови (рис. 1) и более низкий уровень 25(ОН)D по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов отмечены более низкие показатели М-индекса относительно подгруппы здоровых добровольцев ($n=14$), которым был проведен клэмп-тест (рис. 2). Значимых различий по содержанию общей и висцеральной жировой ткани, а также массе

скелетной мускулатуры между исследуемыми группами не обнаружено.

В группе пациентов с ПГПТ выявлена отрицательная корреляция альбумин-скорректированного кальция и уровня общего холестерина сыворотки ($p=0,039$; $r=-0,46$), а также 25(ОН)D и показателя М-индекса ($p=0,032$; $r=-0,47$). С увеличением длительности ПГПТ наблюдается тенденция к повышению уровня гликированного гемоглобина ($p=0,038$; $r=0,45$) (рис. 3). Гликемия после нагрузки в ходе ПГПТ имеет закономерную прямую связь с общим содержанием жировой ткани и площадью висцерального жира ($p_1=0,033$; $r_1=0,47$ и $p_2=0,034$; $r_2=0,46$ соответственно).

С целью уточнения возможных связей между показателями минерального обмена и метаболическими параметрами корреляционный анализ был проведен в общей группе участников исследования. В результате получено, что уровень альбумин-скорректированного кальция положительно коррелирует с уровнем триглицеридов ($p<0,001$; $r=0,55$) (рис. 4а), а также глюкозы натощак ($p=0,046$; $r=0,32$). Концентрации ПТГ и остеокальцина имеют прямые корреляции со значениями триглицеридов сыворотки ($p_1=0,026$; $r_1=0,38$

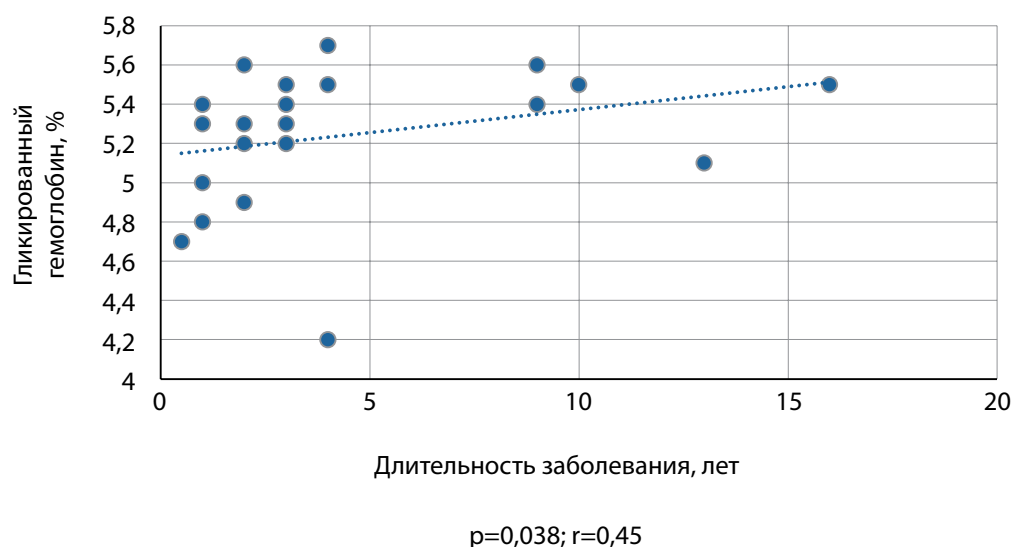


Рисунок 3. Взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина и длительности первичного гиперпаратиреоза.

и $p_2=0,004$; $r_2=0,47$ соответственно) (рис. 4б) и мочевой кислоты ($p_1=0,035$; $r_1=0,37$ и $p_2=0,042$; $r_2=0,36$) и обратные — с показателями общего холестерина ($p_1=0,016$; $r_1=-0,41$ и $p_2=0,041$; $r_2=-0,35$). Концентрация фосфора, напротив, имеет обратную связь с уровнем триглицеридов ($p=0,001$; $r=-0,53$) и глюкозы натощак ($p=0,014$; $r=-0,41$), но положительно коррелирует со значением М-индекса ($p=0,010$; $r=0,45$) (рис. 5). Аналогично выяв-

ленным в группе пациентов отмечаются корреляции между постпрандиальной гликемией и содержанием общей и висцеральной жировой ткани ($p_1<0,001$; $r_1=0,52$ и $p_2<0,001$; $r_2=0,56$ соответственно). С увеличением числа участников наблюдается закономерная обратная связь М-индекса с содержанием жировой ткани в организме (с общей $p_1=0,023$; $r_1=-0,39$ и с висцеральной $p_2=0,014$; $r_2=-0,43$ соответственно).

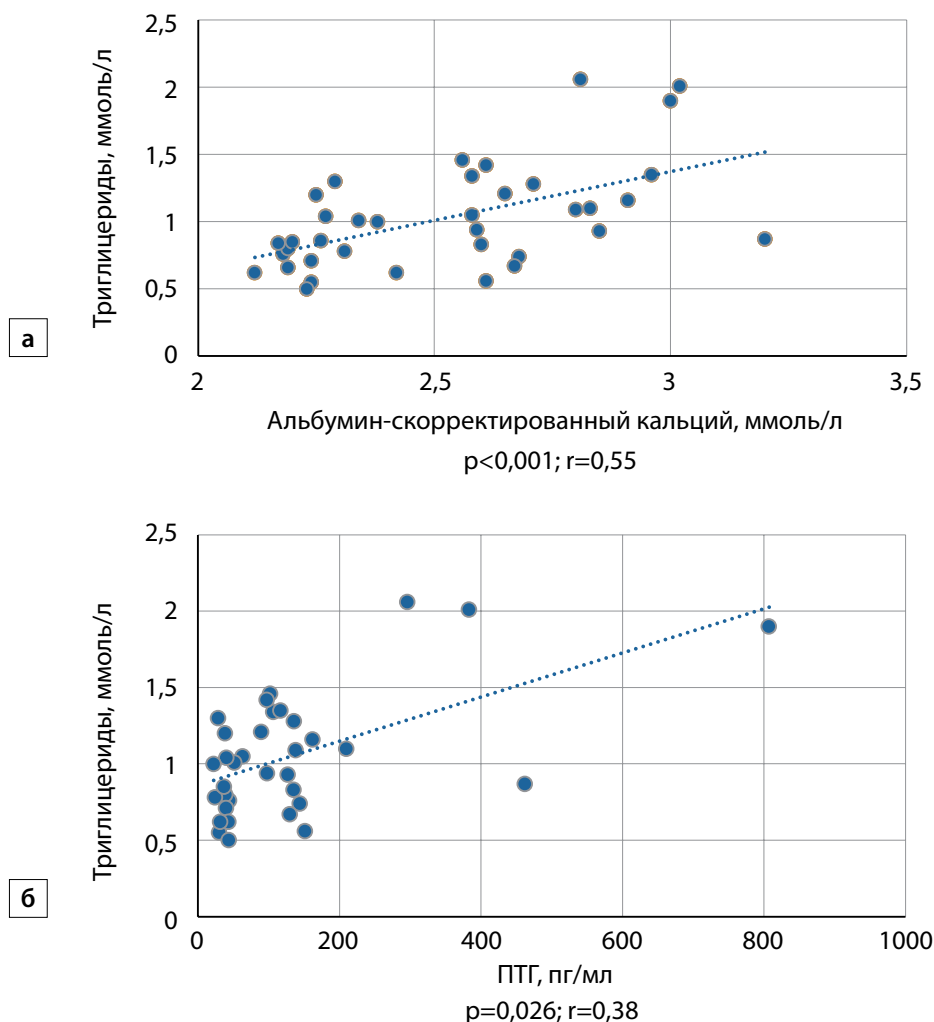


Рисунок 4. Взаимосвязи уровня триглицеридов сыворотки с показателями минерального обмена.

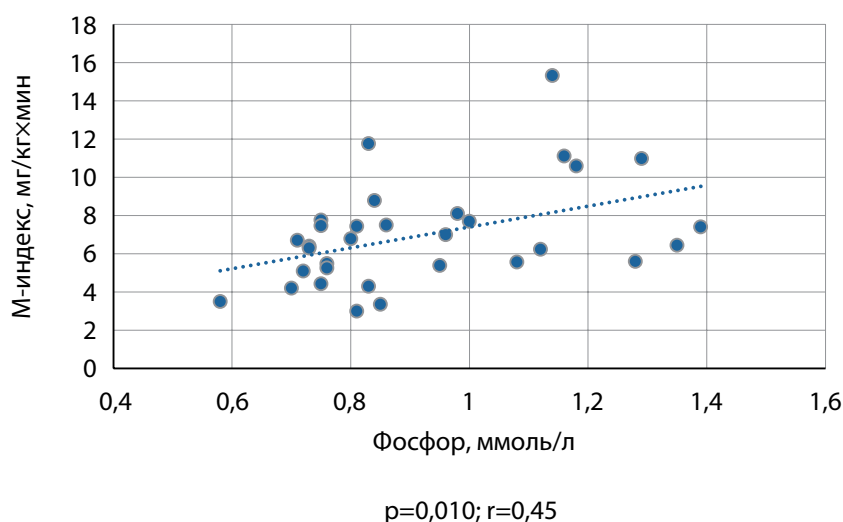


Рисунок 5. Взаимосвязь показателя М-индекса и уровня фосфора сыворотки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного исследования, отличающей его от аналогичных зарубежных, является выделение группы больных ПГПТ молодого возраста, позволившее минимизировать влияние возраст-ассоциированных факторов риска метаболических расстройств. В то же время этот факт обуславливает ограниченный объем выборки, так как заболевание превалирует у лиц старше 50 лет. При выявлении ПГПТ у людей в возрасте до 40 лет исключался наследственный характер патологии, в первую очередь синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), главными компонентами которого, помимо образований ОЩЖ, являются опухоли аденогипофиза и поджелудочной железы, реже — надпочечников и других органов [4]. Гормональная активность образований других локализаций способна влиять на состояние углеводного и жирового обмена, в связи с чем это было внесено в критерии исключения. У двух пациентов были выявлены гетерозиготные мутации *MEN1* неопределенного значения, однако другие компоненты МЭН-1 были исключены.

По данным зарубежных авторов, при ПГПТ различной степени тяжести частота развития дислипидемии выше, чем у лиц без патологии ОЩЖ [5]. В нашей работе показано статистически значимое различие между группами по уровню триглицеридов с тенденцией к его повышению у пациентов с ПГПТ. Положительная корреляция ПТГ и альбумин-скорректированного кальция с уровнем триглицеридов в общей группе соотносится с результатами ранее проведенного российского исследования [6] и, вероятно, отражает нарушение элиминации липидов на фоне хронического стойкого гиперпаратиреоза [7]. Противоречивые обратные взаимосвязи между показателями общего холестерина и альбумин-скорректированного кальция у пациентов с ПГПТ, общего холестерина и ПТГ в общей группе требуют уточнения.

При проведении стандартных лабораторных тестов лишь в 1 случае нами зафиксировано нарушение толерантности к глюкозе, при этом значимых различий с группой контроля по основным показателям углеводного обмена не отмечено. Тем не менее показана положительная корреляция глюкозы крови натощак с уровнем кальциемии в общей группе участников. В ранее проведенном исследовании лиц старшего возраста ($n=109$, средний возраст 56 лет) с манифестным течением ПГПТ мы наблюдали тенденцию к повышению постпрандиальной гликемии относительно группы с малосимптомной формой заболевания, а также статистически значимую положительную корреляцию постпрандиальной глюкозы с уровнем ПТГ [8]. Вероятнее всего, расхождения в результатах обусловлены несопоставимостью выборок по объему и возрасту пациентов.

Более 50% обследованных пациентов с ПГПТ продемонстрировали нарушение чувствительности тканей к инсулину. Одним из преимуществ данного исследования служит использование не суррогатных расчетных методов, а прямого — гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, признанного золотым стандартом оценки ИР [8, 9]. Помимо этого, дополнительно

проанализирован состав тела участников, позволивший выявить признаки висцерального ожирения, являющегося фактором риска развития ИР и в последующем более тяжелых нарушений углеводного обмена. Это подтверждается описанными корреляциями параметров биоимпедансометрии, М-индекса и гликемии в ходе ПГТТ. Несмотря на отсутствие значимых различий по составу тела между пациентами и здоровыми добровольцами, при ПГПТ выявлено снижение чувствительности тканей к инсулину. По-видимому, это обусловлено изменениями концентрации в крови ключевых параметров минерального обмена, хотя взаимосвязь показателя М-индекса прослеживается в исследуемой группе пациентов лишь с уровнем 25(OH)D, а в общей — с уровнем фосфора. Схожие результаты получили Наар М.В. et al., продемонстрировав у здоровых молодых лиц ($n=881$, возраст 38 ± 1 год) отрицательную корреляцию между уровнем фосфора и гликемией через 2 ч после нагрузки глюкозой и положительную — с показателем ИР на гиперинсулинемическом эугликемическом клэмп-тесте независимо от пола, возраста, процентного содержания жировой ткани [10]. В группе пожилых людей ($n=961$, средний возраст 70 лет) без патологии минерального и углеводного обмена Hagstrom E. et al., в свою очередь, выявили статистически значимую связь между увеличением уровня кальция крови и уменьшением чувствительности к инсулину, определенной в ходе клэмп-теста [11]. В противовес этому, у молодых людей с нормальным ИМТ с формированием метаболического синдрома ассоциировались более высокие показатели как кальция, так и фосфора крови [12].

При хронической гиперкальциемии формируется эндогенная ИР, ведущая к повышенной секреции инсулина, а гиперинсулинемия способствует уменьшению количества инсулиновых рецепторов, усугубляя ИР и замыкая порочный круг [13]. Возможно, кальций способен влиять на периферическую чувствительность к инсулину за счет изменения гормон-рецепторной комплементарности [14]. ИР может быть обусловлена и стойким гиперпаратиреозом. Так, у ПТГ выявлена способность к фосфорилированию инсулинового рецептора, что приводит к снижению чувствительности глюкозного транспортера на мембране клеток и подавляет поглощение глюкозы мышечной и жировой тканями [15, 16]. Роль гипофосфатемии в развитии метаболических отклонений при ПГПТ также стоит учитывать. В нашем исследовании концентрация фосфора крови отрицательно коррелировала с гликемией натощак и уровнем триглицеридов, но положительно — с индексом ИР. В организме фосфор участвует в синтезе аденозин-трифосфата и обмене энергии. Его недостаток может приводить к снижению инсулиновой секреции, чувствительности рецепторов к гормону, а также влиять на процессы гликолиза и глюконеогенеза, приводя к нарушению толерантности к глюкозе [10]. Нами выявлена прямая зависимость уровня гликированного гемоглобина от длительности течения ПГПТ, косвенно отражающая тенденцию к повышенному риску развития манифестных нарушений углеводного обмена при хроническом стойком гиперпаратиреозе и/или гиперкальциемии, гипофосфатемии.

Возможное участие остеокальцина в метаболизме углеводов и распределении жировой ткани было

показано в нескольких работах [17, 18]. По нашим результатам отмечена связь этого костного маркера лишь с показателем триглицеридов, статистически значимых корреляций с параметрами углеводного обмена не прослеживается. Mendonça M.L. et al. также при сравнении небольшой группы пациентов с ПГПТ в возрасте $51,1 \pm 11,3$ года и здорового контроля описывают более высокий уровень остеокальцина и тенденцию к развитию ИР (на основе расчета индекса HOMA-IR) при патологии ОЩЖ, однако статистически значимых связей между перечисленными параметрами исследователи не обнаружили [19]. Напротив, в другом исследовании у больных ПГПТ среднего возраста ($n=219$) остеокальцин отрицательно коррелировал с глюкозой натощак и положительно — с индексом HOMA2-S% [20].

Значимых изменений в пуриновом обмене у пациентов с ПГПТ в нашем исследовании не отмечено, хотя в общей группе обследованных наблюдается повышение уровня мочевой кислоты при увеличении концентрации ПТГ. Согласно результатам метаанализа, для пациентов с ПГПТ характерны более высокие показатели мочевой кислоты крови относительно здорового населения [22]. Изменения метаболизма пуринов могут объясняться снижением экскреции и усиленной реабсорбцией мочевой кислоты под влиянием ПТГ и повышенной концентрации кальция [23–25].

Таким образом, при ПГПТ проявляются сопутствующие метаболические нарушения, в первую очередь ИР, и это не зависит от возраста и состава тела. Гиперпаратиреоз и гиперкальциемия способствуют увеличению уровня триглицеридов крови, что повышает сердечно-сосудистые риски пациентов. Данная проблема требует дальнейшего изучения, в том числе с анализом динамических изменений метаболического профиля при достижении ремиссии заболевания.

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования выступают малые объемы выборок пациентов и здорового контроля, что могло сыграть роль в отсутствии четких связей между главными показателями минерального и других видов обмена. Статистически значимое снижение чувствительности тканей к инсулину при ПГПТ не подтверждено ожидаемыми корреляциями паратормона или кальция крови с М-индексом и/или параметрами состава тела в группе пациентов.

Кроме того, корреляционный анализ параметров в общей группе обследованных, вероятно, в полной

мере не отражает взаимодействия, имеющие место при ПГПТ, когда физиологическая отрицательная обратная связь «кальций крови — паратормон» нарушена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПГПТ характеризуется формированием у пациентов ИР — основного фактора риска развития серьезных нарушений углеводного и жирового обмена. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину при данной патологии ОЩЖ связано не только с избыточным содержанием висцеральной жировой ткани, но и, по-видимому, с изменениями в минеральном обмене. Прямая связь концентраций ПТГ и кальция крови с уровнем триглицеридов, а также тенденция к гипертриглицеридемии относительно здорового контроля позволяет предположить влияние заболевания на развитие дислипидемии. Вопросы патогенеза метаболических изменений при ПГПТ требуют проведения дальнейших крупных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом» № НИОКТР 121030100032-7.

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

Участие авторов. Библик Е.Е. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Добрева Е.А. — разработка концепции исследования, сбор материала и анализ данных, подготовка статьи к публикации; Айнетдинова А.Р. — обработка материала, статистический анализ данных; Еремкина А.К. — анализ данных и литературы, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции исследования, анализ данных, 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.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность за помощь в проведении клэмп-тестов заведующему отделом прогнозирования и инноваций диабета, д.м.н. Майорову А.Ю., научным сотрудникам лаборатории клэмп-технологий, к.м.н. Складнику И.А. и Кокшаровой Е.О.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases. *Front Horm Res*. 2018;49:67-84. doi: <https://doi.org/10.1159/000486003>
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-223. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- Майоров А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа: Дис. ... док. мед. наук. — Москва; 2009. [Mayorov A.Y. Sostojanie insulinorezistentnosti v evolucii saharnogo diabeta 2 tipa. [dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ.).] Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01004301554>. Ссылка активна на 27.06.2021.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Первичный гиперпаратиреоз» от 2020 г. [Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii "Pervichnyj giperparatireoz" of 2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/88_4. Ссылка активна на 27.06.2021.
- Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine*. 2014;47(2):581-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0091-z>

6. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... док. мед. наук. — Москва; 2011. [Mokrysheva NG. *Pervichnyj giperparatireoz. J Epidemiologija, klinika, sovremennye principy diagnostiki i lechenija*. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01005084680>. Ссылка активна на 27.06.2021.
7. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, et al. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):732-739. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001272>
8. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Мирная С.С., Дедов И.И. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 8-13. [Mokrysheva NG, Dobrega EA, Mirnaya SS, Dedov II. Carbohydrate and lipid metabolism disorders in women with primary hyperparathyroidism: results of cross-sectional study. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1):8-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9450>
9. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*. 2009;26(10):968-973. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02804.x>
10. Haap M, Heller E, Thamer C, et al. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(6):734-739. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602375>
11. Hagstrom E, Hellman P, Lundgren E, et al. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia*. 2007;50(2):317-324. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0532-9>
12. Osadnik K, Osadnik T, Delijewski M, et al. Calcium and Phosphate Levels are Among Other Factors Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Normal Weight. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1281-1288. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S232497>
13. Kim H, Kalkhoff RK, Costin NV, et al. Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism. *J Clin Invest*. 1971;50(12):2596-2605. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI106760>
14. Sun G, Vasdev S, Martin GR, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. *Diabetes*. 2005;54(11):3336-3339. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3336>
15. Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;307(1-2):77-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.03.024>
16. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology*. 1991;129(6):3269-3273. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-3269>
17. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocr J*. 2017;64(11):1043-1053. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323>
18. Bao Y, Ma X, Yang R, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):345-351. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2906>
19. Mendonca ML, Batista SL, Nogueira-Barbosa MH, et al. Primary Hyperparathyroidism: The Influence of Bone Marrow Adipose Tissue on Bone Loss and of Osteocalcin on Insulin Resistance. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(8):464-469. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(08\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(08)09)
20. Gianotti L, Piovesan A, Croce CG, et al. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(3):231-237. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9453-1>
21. Paik JM, Farwell WR, Taylor EN. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1727-1736. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1776-x>
22. Ponvilawan B, Charoenngam N, Ungprasert P. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):174-180. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13740>
23. Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, et al. Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2017;91(3):658-670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.041>
24. Girardi AC, Titan SM, Malnic G, Reboucas NA. Chronic effect of parathyroid hormone on NHE3 expression in rat renal proximal tubules. *Kidney Int*. 2000;58(4):1623-1631. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00323.x>
25. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(5):225-234. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018810390260>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Добрева Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Dobrega, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-7346>; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobregae@mail.ru

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

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 236-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12771>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bibik EE, Dobrega EA, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Metabolic features of young patients with primary hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):236-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12771>

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИТЕЛ К CYP11B2 ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ



© Н.Ю. Романова*, Л.С. Селиванова, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Альдостерон-продуцирующая аденома (АПА) — наиболее частая причина диагностированного первичного гиперальдостеронизма (ПГА). Известно, что ключевым ферментом синтеза альдостерона, участвующим в патогенезе ПГА, является альдостеронсинтаза (CYP11B2). Недавние исследования показали, что различные факторы влияют на экспрессию и функцию CYP11B2 при АПА. В частности, соматические мутации, приводящие к повышенной и сниженной функции CYP11B2, были идентифицированы в нескольких генах, каждый из которых кодирует ключевой белок, влияющий на кальциевый сигнальный путь, экспрессию CYP11B2 и продукцию альдостерона. С другой стороны, CYP11B2 также катализирует превращение кортизола в 18-гидрокортизол и впоследствии превращает 18-гидрокортизол в 18-оксикортизол. Также в статье обсуждается клиническое значение 18-оксикортизола — важного биомаркера для диагностики ПГА. Соматические мутации в генах-драйверах альдостерона тесно связаны с экспрессией CYP11B2 и были обнаружены только в CYP11B2-положительной области опухоли, что указывает на неоднородную экспрессию CYP11B2 в опухолевых клетках.

Цель. Оценить экспрессию антител к CYP11B2 в новообразованиях коркового слоя надпочечников при первичном гиперальдостеронизме.

Материалы и методы. Ретроспективная оценка опухолей надпочечников, удаленных в ходе адrenaлэктомии, у пациентов с лабораторно подтвержденным ПГА (n=20). По данным мультиспиральной компьютерной томографии односторонняя аденома была выявлена у 19 пациентов (95% от общего числа), во всех случаях подтверждена односторонняя гиперпродукция альдостерона данными сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен. На отобранных опухолях проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CYP11B2. В соответствии со стандартными протоколами использовался biotin-free Bond Polymer Refine Detection system (Leica) с автоматизированной системой Bond max (Leica). В каждой опухоли было выбрано окрашенное поле, увеличенное в 200 раз. Эти поля были оцифрованы в виде изображений JPEG с использованием цифровой камеры (Leica, DFC 490). После чего была оценена экспрессия CYP11B2 в аденоме и в соседней коре надпочечников.

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании опухоли надпочечников у пациентов с ПГА (n=20) получена положительная экспрессия с антителом к CYP11B2 во всех случаях, при этом: в 50% случаев (n=10) — выявлена интенсивная реакция в опухоли и прилежащем корковом слое, в 10% случаев (n=2) — умеренная реакция в опухоли и прилежащем корковом слое, в 15% (n=3) — слабая реакция в опухоли и прилежащем корковом слое, а также в 25% случаев (n=5) — интенсивная реакция в прилежащем корковом слое более выражена, чем в опухоли надпочечника.

Заключение. Доказана функциональная гетерогенность опухоли надпочечников при ПГА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперальдостеронизм; альдостерон-продуцирующая аденома, альдостеронсинтаза, 18-оксикортизол.

THE RESULTS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF ANTIBODIES TO CYP11B2 IN PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

© Natalia Yu. Romanova*, Liliya S. Selivanova, Nadezhda M. Platonova, Dmitriy G. Beltsevich, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Aldosterone-producing adrenocortical adenoma (APA) is responsible for the majority of cases clinically diagnosed as primary aldosteronism. Aldosterone synthase (CYP11B2) is one of the enzymes that play essential roles in aldosterone synthesis and is involved in the pathogenesis of primary aldosteronism. Recent studies have demonstrated that various factors influence the expression and function of CYP11B2 in APA. In particular, somatic mutations, such as gain-of-function and loss-of-function mutations have been identified in several genes, each of which encodes a pivotal protein that affects the calcium signaling pathway, the expression of CYP11B2, and aldosterone production. On the other hand, CYP11B2 also catalyzes the conversion of cortisol to 18-hydroxycortisol and subsequently converts 18-hydroxycortisol to 18-oxocortisol. The article also discusses the clinical significance of 18-oxocortisol, an important biomarker for the diagnosis of primary aldosteronism. Somatic mutations in aldosterone-driver genes are strongly associated with CYP11B2 expression and have been only detected in the CYP11B2-positive tumor area, that indicating heterogeneous expression of CYP11B2 in tumor.

AIM: to assess the functional heterogeneity of adrenal tumors in primary aldosteronism

MATERIALS AND METHODS: Retrospective evaluation adrenal tumors from patients with primary aldosteronism (n=20).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



According to CT unilateral macrohyperplasia was detected in 19 patients (95% of total), all of them were confirmed to have unilateral hyperproduction of aldosterone according to AVS. Selected tumors werestained with anty-CYP11B2 antibody. We evaluated the CYP11B2 expression in the adenoma and in the adjacent adrenal cortex.

RESULTS: Immunohistochemistry studies of the resected adrenals from 20 patients with PA operated due to unilateral production of aldosterone using CYP11B2 staining showed that 10 of those with an adenoma on CT scanning showed CYP11B2 staining in the adenoma. Furthermore, 5 cases of an unilateral adenoma, showed CYP11B2 staining in the adjacent adrenal cortex and an absence of staining for CYP11B2 in the adenoma. 5 cases showed CYP11B2 expression is heterogeneously immunolocalized throughout the tumor area.

CONCLUSION: Thus, the functional heterogeneity of adrenal tumors in primary aldosteronism has been proven. It is necessary to compare the data of immunohistochemical studies on the expression of CYP11B2 with the indicators of the level of 18-hydroxycortisol, 18-oxocortisol.

KEYWORDS: *primary aldosteronism; aldosterone-producing adrenocortical adenoma; CYP11B2; gene mutation; transcription factor; 18-oxocortisol.*

ОБОСНОВАНИЕ

Альдостеронсинтаза (АС) — фермент, кодируемый геном *CYP11B2*, принадлежит к семейству цитохрома P450 и регулирует синтез гормона альдостерона. Ген расположен в области g21 8 хромосомы и состоит из девяти экзонов и восьми интронов [1]. Ген *CYP11B2* катализирует последнюю стадию синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона [2]. АС участвует в ключевых реакциях синтеза альдостерона — 11-гидроксилировании, 18-гидроксилировании и, наконец, 18-окислении [2]. Вначале происходит 11-бета-гидроксилирование 11-дезоксикортикостерона до кортикостерона, затем — 18-гидроксилирование кортикостерона до 18-гидроксикортикостерона и, наконец, 18-окислирование 18-гидроксикортикостерона до альдостерона. Ген *CYP11B2* кодирует ключевой фермент синтеза альдостерона 18-гидроксилазу, которая присоединяет гидроксильную группу (ОН) к C18 остатку [3]. Этот ген в высокой степени гомологичен гену *CYP11B1*, кодирующему также митохондриальный фермент 11-бета-гидроксилазу, который катализирует синтез кортизола в стероидогенезе [3]. Таким образом, заключительный и ключевой этап в биосинтезе альдостерона регулируется *CYP11B2*.

В структуре надпочечника человека нет четкого разделения клубочковой и пучковой зон, и клетки с положительной экспрессией *CYP11B2* присутствуют очагово в субкапсулярной области, а также в кластерах — альдостерон-продуцирующих клеточных кластерах (АПКК) [4]. При морфологическом исследовании эти кластеры имеют выраженную однородную иммунореактивность экспрессии *CYP11B2* в клубочковой зоне, которая простирается к пучковой зоне без экспрессии *CYP11B1* [4]. При морфологическом исследовании надпочечников в норме в детском возрасте (0–11 лет) есть четкое распределение областей с экспрессией *CYP11B2*, занимающих большую часть клубочковой зоны, а также отсутствуют АПКК. Эта закономерность расположения зон надпочечника претерпевает изменения с возрастом, при этом в клубочковой зоне уменьшается экспрессия *CYP11B2*, в то время как число АПКК увеличивается [4].

Значительным достижением в патогенезе альдостерон-продуцирующей аденомы (АПА) является открытие соматических мутаций в активировании G белка калиевого канала *GIRK4* [5], кодируемого геном *KCNJ5*, который, как было показано, присутствует в 35–70% случа-

ев [6–8]. Более высокая распространенность мутации была обнаружена у лиц Восточной Азии [6, 7]. Мутации в ионных каналах, включая мутации в гене *ATP1A1* (альфа-субъединица 1 АТФазы), гене *ATP2B3* и субъединице кальциевого канала Cav1.3 (ген *CACNA1D*), объясняют приблизительно 50–80% случаев АПА [9]. В некоторых случаях односторонней гиперпродукции альдостерона с микро- или макронодулярной гиперплазией могут встречаться различные мутации в ионных каналах [10]. Интересно, что частота мутаций *CACNA1D* и *ATP1A1* при АПКК достигает 30%, но при этом АПКК с мутацией *KCNJ5* не были обнаружены [11].

Одним из механизмов гиперпродукции альдостерона в АПА является повышенная экспрессия *CYP11B2* [12]. Исследование Bassett et al. (2005) с использованием микрочипа и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) обратной транскриптазы показало, что уровни мРНК *CYP11B2* выше в АПА в сравнении с мРНК в нормальной ткани надпочечников [12]. Кроме того, экспрессия *CYP11B2* в АПА в недавнее время изучена из-за наличия *CYP11B2*-специфического моноклонального антитела [13]. Аминокислотная последовательность *CYP11B2* на 93% идентична 11 β -гидроксилазе (*CYP11B1*), которая участвует в заключительном этапе синтеза кортикостерона [14]. Gomez-Sanchez et al. разработали специфические моноклональные антитела к *CYP11B1* и *CYP11B2*, что позволило проводить анализ экспрессии *CYP11B1* и *CYP11B2* в ткани АПА [13]. В другом исследовании было показано, что уровень экспрессии *CYP11B1* значительно ниже, в то время как *CYP11B2* значимо выше в АПА меньшего размера, чем в АПА большего размера [15]. Кроме того, была выявлена корреляция уровня экспрессии *CYP11B1* с размерами опухоли, в то время как экспрессия *CYP11B2* имела обратную корреляцию [15]. Эти открытия легли в основу предположения, что оба фермента, *CYP11B1* и *CYP11B2*, играют определенную роль в продукции альдостерона в АПА. Кроме того, существует небольшое число опухолевых клеток, коэкспрессирующих *CYP11B1/B2* (гибридная клетка типа А), гибридные гены *CYP11B2/17* (гибридная клетка типа В), *CYP11B1/17* (гибридная клетка типа С) и *CYP11B1/B2/17* в АПА [16].

Следовательно, существует гипотеза о том, что АПА состоит из гетерогенных клеток или же из смеси кортикальных клеток разных зон надпочечника. Кроме того, эти гибридные клетки могут представлять собой происхождение «автономных» опухолевых клеток, образующих АПА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить экспрессию антител к CYP11B2 в новообразованиях коркового слоя надпочечников при первичном гиперальдостеронизме (ПГА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции, выполненные в рамках данного исследования, были проведены на базе одного учреждения (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва) в 2017–2019 гг.

Время исследования. В исследовании использовали биологический материал пациентов, прооперированных с 2017 по 2019 гг. по поводу альдостеромы.

Исследуемые популяции

В исследование вошли пациенты с альдостеромой, верифицированной данными сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССВЗК).

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз ПГА [1];
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: в исследование не были включены и не подвергались анализу ткани: в случае малого количества ткани опухоли, предоставленной для морфологического исследования; опухоли надпочечника с обильными кровоизлияниями различной степени давности.

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

Простая случайная выборка.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

Для иммуногистохимического исследования были отобраны достаточные по объему образцы опухолей надпочечников пациентов с подтвержденным диагнозом ПГА — уровень альдостерон-ренинового соотношения более 91 пмоль/мЕд, постинфузионный уровень альдостерона более 277 пмоль/л в ходе теста с физиологическим раствором и/или уровень альдостерона крови более 550 пмоль/л в сочетании с низким уровнем прямого ренина плазмы крови и гипокалиемией у пациентов в возрасте до 35 лет. Хирургическое вмешательство проводилось у пациентов с лабораторно подтвержденным ПГА. В качестве визуализирующего метода пациентам проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) надпочечников. Средний размер образования составлял 2 см (1,5–3), плотность — от -1 до +10 НУ. В случаях одностороннего образования по данным МСКТ у пациентов старше 35 лет и при двусторонних образованиях надпочечников с целью уточнения латерализации гиперсекреции альдостерона проводился ССВЗК в утренние часы.

Материал, полученный от пациентов, фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало, как правило, 48 ч. Затем готовили серийные срезы (не менее 10) толщиной 3–4 мкм, которые помещали на полилизинные стекла (Leica, Германия) и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течении 12 ч. Далее срезы депарафинировали последовательно в ряде растворов, состоящих из 3 ксилолов, 2 абсолютных спиртов, 80% и 70% спирта и дистиллированной воды. Затем препараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond max (Германия), позволяющем депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с антителами при постоянной заданной температуре, проводить энзиматическую демаскировку антигенов, высокотемпературную демаскировку антигенов в буфере pH 7,2, подкрашивать препараты гематоксилином. Исследование проводилось по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем с антителами CYP11B2 (PA5-61902) Thermo Fisher Scientific, использовали разведение 1:100.

Для иммуногистохимических реакций ставили положительные и отрицательные контроли, которые выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы-производителя. При микроскопическом исследовании обработанных иммуногистохимическим методом тканей аденом с увеличением $\times 200$ на каждом срезе было выбрано поле с максимальной реакцией. Полуколичественным методом оценивали долю (в процентах) позитивно окрашенных клеток в опухоли надпочечника и прилежащей ткани. Оценка иммуногистохимической реакции проводилась полуколичественным методом в баллах по количеству позитивно окрашенных клеток. Оценку интенсивности реакции проводили в опухоли и прилежащем корковом слое надпочечника по 3-балльной шкале: 3 балла — от 80 до 100% окрашенных клеток; 2 балла — от 40 до 80% окрашенных клеток; 1 балл — до 40% окрашенных клеток. Фиксацию цифровых изображений выбранных полей проводили с помощью камеры Leica DFC 490. Для обработки цифровых изображений использовали программное обеспечение Leica Application Suite V3. Все препараты были отсканированы на сканирующей системе Leica.

Основным исходом исследования считалось наличие или отсутствие экспрессии антител к CYP11B2 в ткани новообразования коры надпочечника полуколичественным методом.

Этическая экспертиза

Одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №8 от 25.04.18). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В работу было включено 20 альдостером, при макро-скопическом исследовании которых в корковом слое надпочечника чаще обнаруживали одиночный, хорошо очерченный узел охряно-желтого цвета небольших

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов.

Пациент	ИМТ, кг/м ²	Возраст, годы	Пол	САД max, мм рт. ст.	ДАД max, мм рт. ст.	Длит-сть АД, годы	Компонентность терапии	Альдостерон, пмоль/л	Ренин (прямой), мЕд/л	АРС	Калий, ммоль/л	Гематоксин и эозин	CYP11B2
1	31,8	54	м	180	85	10	3	455	0,04	11,3	3,7	аденома	+
2	32,3	50	ж	225	100	3	5	972	0,73	1,315	2,6	аденома	+
3	22,8	62	ж	210	100	19	3	1160	2,8	414	2,9	аденома	+
4	31,6	70	м	220	110	20	4	970	0,8	1212	2,8	аденома	+
5	23,3	35	ж	200	120	3	1	1660	0,78	2128	2,8	аденома	+
6	43,4	60	ж	300	150	9	2	1400	1,72	813	2,4	аденома	+
7	26,0	63	ж	170	115	7	3	452	2,034	222	3,9	аденома	+
8	35,7	52	ж	160	90	20	2	750	1,37	547	3,3	аденома	+
9	21,4	32	ж	150	100	1	1	2270	1,2	1897	3,5	аденома	+
10	24,2	49	ж	300	200	1	1	27700	3,1	8935	2,0	аденома	+
11	20,3	36	ж	250	140	7	1	2770	10,1	274	2,2	аденома	+
12	23,2	52	ж	200	100	9	4	2770	0,5	5540	2,4	аденома	+
13	31,1	46	ж	180	100	10	3	396	0,82	482	3,8	аденома	+
14	20,6	41	ж	170	100	10	4	971	0,5	1942	2,6	аденома	+
15	20,8	40	ж	170	100	2	2	805	2,3	350	3,6	аденома	+
16	24,9	55	ж	240	120	12	3	378	0,5	756	3,4	аденома	+
17	32,3	31	м	260	140	3	4	846	5,2	162	2,7	аденома	+
18	31,7	64	м	220	120	20	4	1130	0,5	2260	3	аденома	+
19	18,5	35	ж	220	120	2	3	1960	0,51	3843	2,3	аденома	+
20	30,2	56	м	215	120	26	3	282	0,1	2820	2,6	аденома	+

размеров (обычно не более 2,0 см). Клинико-морфологические характеристики пациентов сведены в табл. 1.

При микроскопическом исследовании опухоли состояли преимущественно из светлых, богатых липидами клеток, напоминающих клетки пучковой зоны коры надпочечника, местами отмечались признаки внутриопухолевой гетерогенности: среди участков, представленных зрелыми мономорфными клетками коры, встречались очаги с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом. Прилежащий корковый слой надпочечника, как правило, не характеризовался признаками атрофии. При оценке злокачественного потенциала по шкале Weiss все опухоли имели сумму баллов 0.

В результате иммуногистохимического исследования во всех опухолях (n=20) получена положительная экспрессия с антителами к CYP11B2, при этом: в 50% случаев (n=10) — выявлена интенсивная реакция в опухоли и прилежащем корковом слое, в 10% случаев (n=2) — умеренная реакция в опухоли и прилежащем корковом слое, в 15% (n=3) — слабая реакция в опухоли и прилежащем корковом слое, а также в 25% случаев (n=5) — интенсивная реакция в прилежащем корковом слое более выражена, чем в опухоли надпочечника (рис. 1, 2). CYP11B2 обычно характеризовался диффузным окрашиванием, но в части случаев отмечалась неоднородная очаговая экспрессия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Внутриопухолевая гетерогенность при АПА достаточно изучена и является актуальной темой, представляющей интерес в этой области. АПА обладает внутриопухолевой гетерогенностью в клеточной морфологии и молекулярной физиологии [17]. Интересно, что соматические мутации *CACNA1D*:F747C, *KCNJ5*:L168R и *ATP1A1*:L104R были обнаружены только в CYP11B2-позитивной области опухоли [18]. CYP11B2 в опухолевых тканях обычно иммунолокализованы диффузно, неоднородно. Было показано, что примерно 15% АПА имеют выраженную гетерогенность в CYP11B2-позитивной и негативной областях [18]. В исследовании Nanba et al. (2016) сообщили, что только в одном случае были обнаружены различные соматические мутации генов в одной и той же опухоли в различных CYP11B2-позитивных участках [18]. Однако не было подтверждено наличие этих мутаций в генах-драйверах альдостерона. Эти соматические генные мутации играют существенную роль в автономной секреции альдостерона и могут быть ассоциированы с туморогенезом; однако патофизиология остается спорной и требует дальнейшего изучения. Наличие факторов транскрипции гена *CYP11B2* считается ключевым моментом патофизиологии АПА.

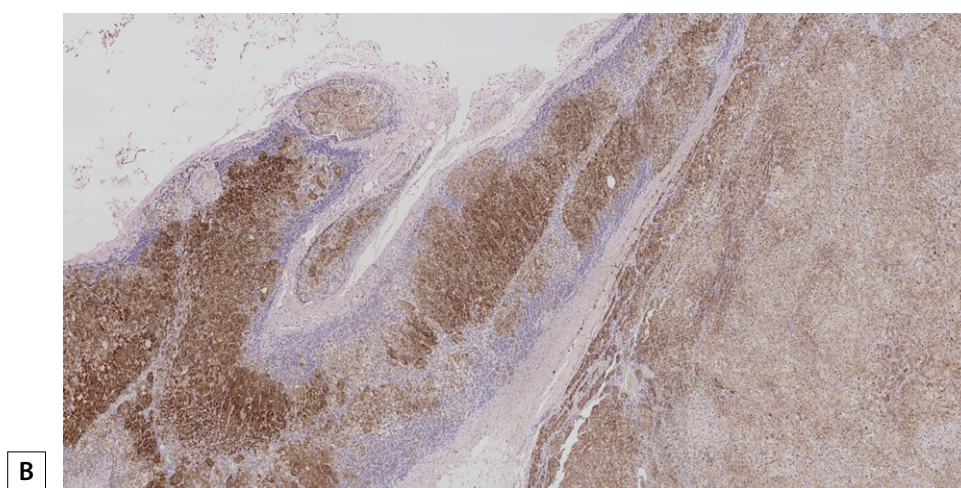
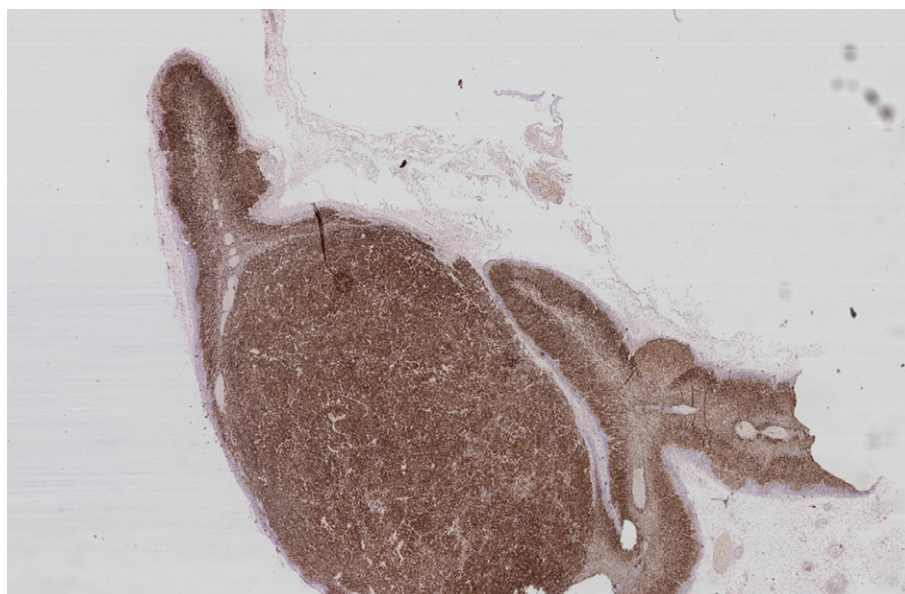
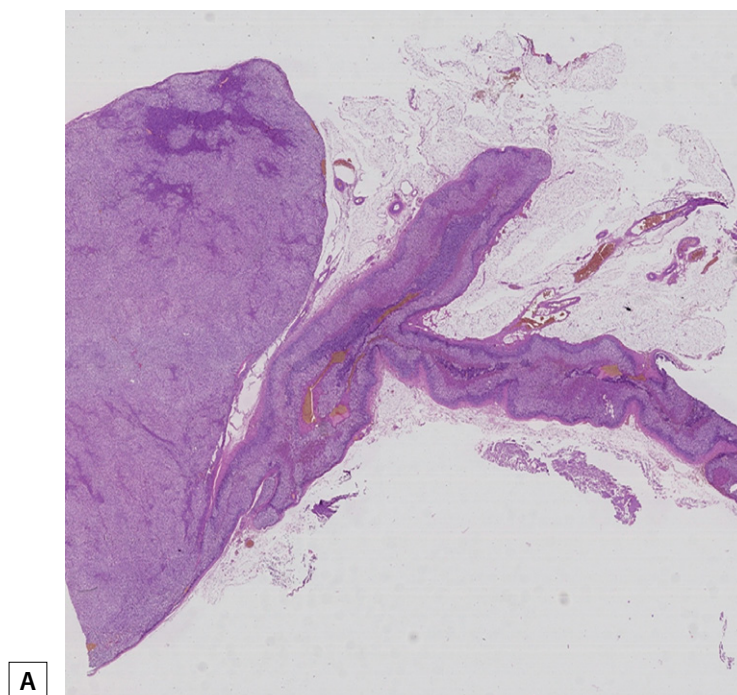


Рисунок 1. Интенсивная реакция антител к CYP11B2 с экспрессией и в опухоли, и в окружающей коре.

А — альдостерома. Интенсивная реакция антител к CYP11B2 с экспрессией и в опухоли, и в окружающей коре. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$.

Б — альдостерома. Интенсивная реакция антител к CYP11B2 с экспрессией и в опухоли, и в окружающей коре. Увеличение $\times 50$.

В — альдостерома. Интенсивная реакция антител к CYP11B2 с экспрессией и в опухоли, и в окружающей коре. Увеличение $\times 100$.

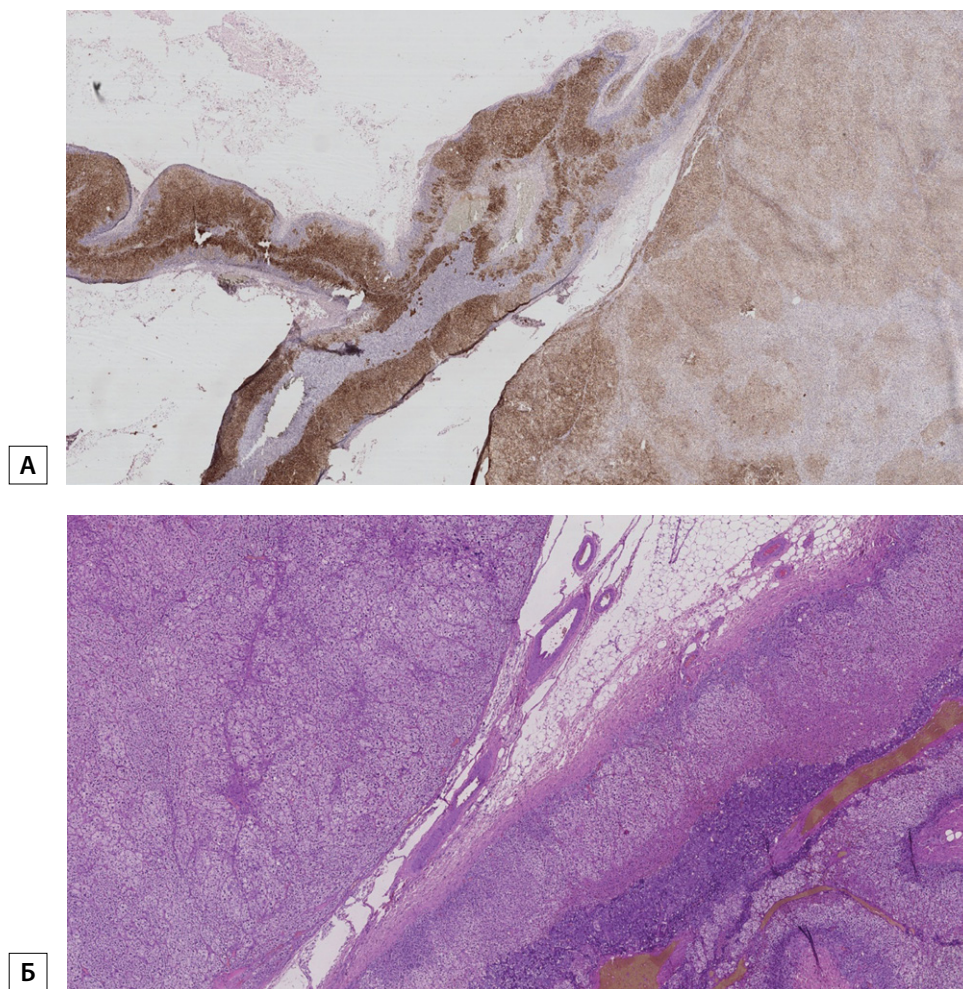


Рисунок 2. Интенсивная реакция антител к CYP11B2 с экспрессией в прилежащей коре надпочечника, умеренная в опухоли.
А — альдостерома. Интенсивная реакция антител к CYP11B2 с экспрессией в прилежащей коре надпочечника, умеренная в опухоли. Увеличение $\times 50$.
Б — альдостерома. Интенсивная реакция антител к CYP11B2 с экспрессией в прилежащей коре надпочечника, умеренная в опухоли. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

Клиническое значение CYP11B2

Биосинтез альдостерона происходит в клубочковой зоне надпочечников через множество ферментативных реакций из холестерина. Большинство ферментов, участвующих в биосинтезе альдостерона, также экспрессируются в пучковой зоне, однако терминальный фермент биосинтеза альдостерона CYP11B2 экспрессируется только в клубочковой зоне, в то время как CYP11B1 — только пучковой и сетчатой зонах [19, 20]. Наличие CYP11B2 верифицирует клетки надпочечников, которые вырабатывают альдостерон. В пучковой зоне надпочечника имеется два уникальных фермента — CYP17A1 и CYP11B1; которые отвечают за синтез кортизола. Первые специфические поликлональные антитела к CYP11B1 и CYP11B2 были описаны Нишимото и использовались для иммуногистохимии с низкой амплификацией [21]. Высокоспецифичные моноклональные антитела затем были широко изучены и в настоящее время используются для иммуногистохимического исследования надпочечников, полученных в ходе адреналэктомии у пациентов с ПГА [22–24].

Недавние исследования также осветили еще одну характеристику CYP11B2 — это участие в преобразовании кортизола в 18-оксокортизол (18охоF) [25]. 18-оксокортизол — это так называемый «гибридный стероид», т.к. в своей структуре имеет особенности как глюкокор-

тикоидов, так и минералокортикоидов [25]. Ulick et al. (1983) впервые сообщили о наличии 18охоF в тканях надпочечников, но в небольшом количестве [26]. Однако у пациентов с глюкокортикоид-зависимым гиперальдостеронизмом (редкая разновидность ПГА, проявляющаяся аутосомно-доминантным наследованием) отмечается чувствительность секреции альдостерона к АКТГ и более высоким уровнем 18охоF вследствие генетической рекомбинации между CYP11B1 и CYP11B2 (химерный ген CYP11B1/ CYP11B2) [27].

Разработка антител к альдостеронсинтетазе CYP11B2 позволила охарактеризовать нормальную ткань надпочечника и удаленную в ходе адреналэктомии у пациентов с ПГА [28]. В нормальной ткани надпочечника присутствуют два типа клеточной экспрессии CYP11B2: относительно равномерная экспрессия фермента по всей клубочковой зоне и группы клеток, экспрессирующие CYP11B2, называемые АПКК. Существует также группа клеток внутри АПА, которые экспрессируют различные ферменты, в отличие от нормальной ткани надпочечника [27]. Примерно у 30% пациентов с односторонним вариантом ПГА не визуализируется АПА, но при этом наблюдаются либо микроаденомы с положительной экспрессией CYP11B2, либо гиперплазия клубочковой зоны [28].

Иммуногистохимическое исследование при ПГА.

ССВЗК используется для уточнения латерализации гиперсекреции альдостерона. В большинстве случаев односторонняя выработка альдостерона возникает вследствие АПА обычно больше 0,5 см в диаметре, что видно на исследовании МСКТ. Существуют данные, что одновременно при АПА в надпочечнике также могут присутствовать АПКК в гиперплазированной клубочковой зоне [29–31]. Односторонняя гиперсекреция при ПГА может быть обусловлена и более редкими формами. Одностороннюю гиперплазию надпочечника, на которую приходится 2–3% ПГА, следует заподозрить в случае выявления латерализации по данным ССВЗК в отсутствии изменений на КТ [32]. Кроме того, в 1% случаев ПГА обусловлен альдостерон-продуцирующей карциномой [32].

У пациентов с более крупными по размерам аденомами выработка альдостерона обычно больше, чем у пациентов с таковыми, меньшими по размерам [33]. В исследовании Ono et al. [33] в группе пациентов с более крупными аденомами площадь опухоли была в 9 раз больше, чем в группе меньших аденом, однако концентрация альдостерона в плазме была всего в 2,0–2,5 раза выше в группе пациентов с большими аденомами. Таким образом, продукция альдостерона гораздо больше в опухолях, меньших по размеру аденом, а также более высокая экспрессия CYP11B2 наблюдалась в группе меньших опухолей [33]. Кроме того, количество иммунореактивных клеток с экспрессией CYP11B2 в группе более крупных аденом было очень вариабельно, причем некоторые аденомы проявляли относительно однородную экспрессию в сравнении с гетерогенной экспрессией фермента в других клетках с большим количеством иммунореактивно-отрицательных клеток [33]. Экспрессия других ферментов, в том числе CYP17A1, была ниже в группе меньших аденом [33].

Многие АПА проявляют внутриопухолевую гетерогенность экспрессии ферментов, которые обычно специфичны для определенной зоны надпочечников. В недавнем исследовании с использованием двойной и тройной иммунофлуоресценции окрашивания АПА с антителами к CYP11B2, CYP11B1 и CYP17A1 Nakamura et al. [34] показали, что существуют клетки ко-экспрессии CYP11B2 и CYP11B1 (2,1%), CYP11B2 и CYP17A1 (0,6%), CYP11B1 и CYP17A1 (0,6%) и небольшое количество тройных иммунореактивно-окрашенных клеток (0,03%). Однако пропорции смешанных иммунофлуоресцентных клеток были очень вариабельны между аденомами. Наличие клеток, которые совместно экспрессируют CYP11B2 и CYP17A1, вероятно, объясняет повышенную секрецию гибридных стероидов — 18-гидроксикортизола и 18-оксикортизола [35].

Таким образом, изучение экспрессии альдостеронсинтазы, которая осуществляет последние этапы биосинтеза альдостерона, подтверждает значительную сложность в гистологических особенностях надпочечников при ПГА. В то время как нормальный надпочечник имеет характерную экспрессию стероидных гормонов определенными зонами, многие аденомы характеризуются неупорядоченным стероидогенезом и, как следствие, появлением гибридных стероидов. Вариабельность гистопатологических особенностей аденом и одновременное наличие АПКК повышают вероятность того, что

большинство случаев односторонней продукции альдостерона на самом деле может представлять собой двустороннюю асимметричную узловую гиперплазию, часто вследствие соматических мутаций.

Клиническая значимость результатов

В ходе данного пилотного исследования, включавшего 20 пациентов, было показано наличие экспрессии с антителами к CYP11B2 в альдостеромах различной морфологической структуры. При этом альдостеромы характеризовались как морфологической, так и иммуногистохимической внутриопухолевой гетерогенностью.

Ограничения исследования

К основным ограничениям исследования относятся довольно небольшой объем выборки, а также отсутствие оценки экспрессии антител к CYP11B1 и CYP11B2 в кортизол-альдостерон-продуцирующих аденомах, что не входило в протокол настоящего исследования.

Направления дальнейших исследований

Целесообразно исследование стероидов конечного звена синтеза альдостерона, таких как 18-гидроксикортикостерон, 18-гидроксикортизол, 18-оксикортизол, методом ВЭЖХ-МС для уточнения дефекта стероидогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подтверждено наличие экспрессии антител к CYP11B2 в альдостеромах, что позволяет верифицировать АПА. Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований экспрессии антител к CYP11B2 в аденомах надпочечников с целью анализа ее взаимосвязи с морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками опухолей и роли в прогнозе заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях», регистрационный номер: АААА-А20-120011790178-1 на 2020–2022 гг.

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

Участие авторов. Романова Н.Ю. — существенный вклад в получение, анализ данных, написание статьи, ведение пациентов; Селиванова Л.С. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, гистологическое, иммуногистохимическое исследование опухолей, подготовку иллюстративного материала; Платонова Н.М. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи; Бельцевич Д.Г. — существенный вклад в дизайн исследования, ведение пациентов, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи; Трошина Е.А. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись 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

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- Curnow KM, Tusie-Luna M-T, Pascoe L, et al. The Product of the CYP11B2 Gene Is Required for Aldosterone Biosynthesis in the Human Adrenal Cortex. *Mol Endocrinol.* 1991;5(10):1513-1522. doi: <https://doi.org/10.1210/mend-5-10-1513>
- Reincke M, Fischer E, Gerum S, et al. Observational Study Mortality in Treated Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2012;60(3):618-624. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197111>
- Nishimoto K, Seki T, Hayashi Y, et al. Human Adrenocortical Remodeling Leading to Aldosterone-Producing Cell Cluster Generation. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7834356>
- Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K+ Channel Mutations in Adrenal Aldosterone-Producing Adenomas and Hereditary Hypertension. *Science* (80-). 2011;331(6018):768-772. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1198785>
- Williams TA, Monticone S, Mulatero P. KCNJ5 Mutations Are the Most Frequent Genetic Alteration in Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2015;65(3):507-509. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04636>
- Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riester A, et al. Genetic Spectrum and Clinical Correlates of Somatic Mutations in Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension.* 2014;64(2):354-361. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03419>
- Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, et al. Expression and Mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese Patients with Aldosterone-Producing Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1311-1319. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2885>
- Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife.* 2015;4. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.06315>
- Yamazaki Y, Nakamura Y, Omata K, et al. Histopathological classification of cross-sectional image-negative hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1182-1192. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2986>
- Nishimoto K, Tomlins SA, Kuick R, et al. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(33):E4591-E4599. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1505529112>
- Bassett MH, Mayhew B, Rehman K, et al. Expression Profiles for Steroidogenic Enzymes in Adrenocortical Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5446-5455. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0836>
- Gomez-Sanchez CE, Qi X, Velarde-Miranda C, et al. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;383(1-2):111-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.11.022>
- Nakamura Y, Felizola SJA, Satoh F, et al. Dissecting the molecular pathways of primary aldosteronism. *Pathol Int.* 2014;64(10):482-489. doi: <https://doi.org/10.1111/pin.12200>
- Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, et al. Different Expression of 11 β -Hydroxylase and Aldosterone Synthase Between Aldosterone-Producing Microadenomas and Macroadenomas. *Hypertension.* 2014;64(2):438-444. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02944>
- Nakamura Y, Kitada M, Satoh F, et al. Intratumoral heterogeneity of steroidogenesis in aldosterone-producing adenoma revealed by intensive double- and triple-immunostaining for CYP11B2/B1 and CYP17. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;422:57-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.11.014>
- Романова Н.Ю., Селиванова Л.С., Платонова Н.М., и др. Иммуногистохимические характеристики аденом надпочечников при первичном гиперальдостеронизме / Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». 2019. С. 278. [Romanova NYu, Selivanova LS, Platonova NM, et al. Immunogistokhimicheskie kharakteristiki adenom nadpochechnikov pri pervichnom
- giperal'dosteronizme. In: *Sbornik tezisev VIII (XXVI) Natsional'nogo kongressa endokrinologov s mezhdunarodnym uchastiem «Personalizirovannaya meditsina i prakticheskoe zdavoohranenie»*. 2019. P. 278. (In Russ.).]
- Nanba K, Chen AX, Omata K, et al. Molecular Heterogeneity in Aldosterone-Producing Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):999-1007. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3239>
- Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev.* 2011;32(1):81-151. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>
- Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350(2):151-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.034>
- Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al. Adrenocortical Zonation in Humans under Normal and Pathological Conditions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2296-2305. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2010>
- Yamazaki Y, Nakamura Y, Omata K, et al. Histopathological classification of cross-sectional image negative hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1182-1192. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2986>
- Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJA, et al. Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism: Immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;392(1-2):73-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.05.002>
- Teo AE Der, Garg S, Johnson TI, et al. Physiological and Pathological Roles in Human Adrenal of the Glomeruli-Defining Matrix Protein NPNT (Nephronectin). *Hypertension.* 2017;69(6):1207-1216. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09156>
- Freel EM, Shakerdi LA, Friel EC, et al. Studies on the Origin of Circulating 18-Hydroxycortisol and 18-Oxocortisol in Normal Human Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4628-4633. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0379>
- Ulick S, Chu MD, Land M. Biosynthesis of 18-oxocortisol by aldosterone-producing adrenal tissue. *J Biol Chem.* 1983;258(9):5498-5502. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)81918-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)81918-8)
- Takeda Y. Genetic Analysis of Aldosterone Synthase in Patients with Idiopathic Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1633-1637. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.84.5.1633>
- Omura M, Sasano H, Saito J, et al. Clinical Characteristics of Aldosterone-Producing Microadenoma, Macroadenoma, and Idiopathic Hyperaldosteronism in 93 Patients with Primary Aldosteronism. *Hypertens Res.* 2006;29(11):883-889. doi: <https://doi.org/10.1291/hyres.29.883>
- Boulikroun S, Samson-Couterie B, Dzib J-FG, et al. Adrenal Cortex Remodeling and Functional Zona Glomerulosa Hyperplasia in Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2010;56(5):885-892. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158543>
- Nanba K, Tsuiiki M, Sawai K, et al. Histopathological Diagnosis of Primary Aldosteronism Using CYP11B2 Immunohistochemistry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1567-1574. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3726>
- Nanba AT, Nanba K, Byrd JB, et al. Discordance between imaging and immunohistochemistry in unilateral primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(6):665-672. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13442>
- Chao C-T, Wu V-C, Kuo C-C, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: An updated review. *Ann Med.* 2013;45(4):375-83. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2013.785234>
- Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, et al. Different expression of 11 β -hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenomas and macroadenomas. *Hypertension.* 2014;64:438-444.
- Nakamura Y, Kitada M, Satoh F, et al. Intratumoral heterogeneity of steroidogenesis in aldosterone-producing adenoma revealed by intensive double- and triple-immunostaining for CYP11B2/B1 and CYP17. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;422:57-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.11.014>
- Муллатеро Р, ди Селла СМ, Монтиконе С, и др. 18-Гидрооксикортикостерон, 18-Гидрооксикортизол, и 18-Оксикортизол в диагностике первичного альдостеронизма и его субтипов. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):881-889. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2384>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Романова Наталья Юрьевна [Natalia Yu. Romanova, MD];** адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9117-4908>; eLibrary SPIN: 5288-2968; e-mail: natasharomanova1991@gmail.com

Селиванова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Selivanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Романова Н.Ю., Селиванова Л.С., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Результаты иммуногистохимического исследования антител к CYP11B2 при первичном гиперальдостеронизме // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 245-253. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12741>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romanova NY, Selivanova LS, Platonova NM, Beltsevich DG, Troshina EA. The results of immunohistochemical study of antibodies to CYP11B2 in primary hyperaldosteronism. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):245-253. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12741>

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ



© Е.В. Болотова, А.В. Дудникова*, В.А. Крутова, Н.С. Просолупова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Обоснование. Ожирение считается мировой эпидемией и является одной из значимых медико-социальных проблем. Исследования последних лет показывают, что в 25–45% случаев при ожирении выявляется синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Остается спорным вопрос о влиянии ожирения на патогенез метаболических нарушений у данной категории пациенток.

Цель. Определить частоту и структуру метаболических нарушений у женщин с ожирением в сочетании с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Методы. Проведено одноцентровое поперечное выборочное обследование женщин репродуктивного возраста. В рамках исследования проводилась клиническая антропометрия с измерением массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ, измерение артериального давления (АД). Проведено биохимическое исследование крови, исследован гормональный статус, выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Результаты. Проведено обследование 136 женщин репродуктивного возраста. В группу 1 включены женщины с ожирением без СПКЯ (59 пациенток), в группу 2 — женщины с ожирением в сочетании с СПКЯ (45 пациенток), в контрольную группу — 38 здоровых женщин. Среди пациенток 2-й группы статистически значимо чаще встречались дислипидемия, висцеральное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперурикемия ($p < 0,05$). Выявлены корреляции между ИМТ и триглицеридами, тестостероном и общим холестерином (ОХС) ($p < 0,05$). Пациентки с ожирением и СПКЯ имели статистически значимо более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, антимюллерова гормона, печеночных трансаминаз ($p < 0,05$). Дефицит витамина D выявлен у 13,2%, недостаточность — у 22,7% пациенток. Отмечена статистически значимая корреляция между уровнем 25(ОН)D и показателями ИМТ, уровнями фолликулостимулирующего, лютеинизирующего ($p < 0,05$), антимюллерова гормонов ($p = 0,008$).

Заключение. Выявлена высокая частота метаболических нарушений у женщин с ожирением в сочетании с СПКЯ, что обуславливает необходимость проведения раннего скрининга, диагностики и лечения этих нарушений для укрепления репродуктивного здоровья и профилактики хронических неинфекционных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; синдром поликистозных яичников; метаболические нарушения у женщин.

THE FREQUENCY AND STRUCTURE OF METABOLIC DISORDERS IN OBESE WOMEN IN COMBINATION WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© Elena V. Bolotova, Anna V. Dudnikova*, Victoria A. Krutova, Natalia S. Prosolupova

Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

BACKGROUND: Obesity is considered a global epidemic and is one of the most significant medical and social problems. Research in recent years shows that in 25–45% of cases of obesity, polycystic ovary syndrome (PCOS) is detected. The influence of obesity on the pathogenesis of metabolic disorders in this category of patients remains controversial.

AIMS: to determine the frequency and structure of metabolic disorders in obese women in combination with polycystic ovary syndrome (PCOS).

MATERIALS AND METHODS: A single-center cross-sectional sample survey of women of reproductive age was conducted. The study included clinical anthropometry with measurement of body weight, height, waist circumference (OT) and hip circumference (OB), followed by calculation of body mass index (BMI) and OT/OB ratio, and measurement of blood pressure (BP). A biochemical blood test was performed, the hormonal status was examined, and an ultrasound examination of the pelvic organs was performed.

RESULTS: A survey of 136 women of reproductive age was conducted. Group 1 included obese women without PCOS (59 patients), group 2 included obese women in combination with PCOS (45 patients), and the control group included 38 healthy women. Group 1 included obese women without PCOS (59 patients), and group 2 included obese women with PCOS (45 patients), in the control group — 38 healthy women. Among group 2 patients, dyslipidemia, visceral obesity, arterial hypertension, insulin resistance, hyperinsulinemia, and hyperuricemia were significantly more common ($p < 0,05$). Correlations between BMI and triglycerides, testosterone and total cholesterol were found ($p < 0,05$). Obese and PCOS patients had significantly higher levels of C-reactive protein (CRP), fibrinogen, anti-Müllerian hormone (AMH), and hepatic transaminases.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

($p < 0,05$). Vitamin D deficiency was detected in 13,2% of patients, and insufficiency — in 22,7% of patients. There is a statistically significant correlation between the level of 25 (OH)D and indicators of BMI, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone ($p < 0,05$), the level of AMH ($p = 0,008$).

CONCLUSIONS: A high frequency of metabolic disorders in obese women in combination with PCOS has been identified, which necessitates early screening, diagnosis and treatment of these disorders to strengthen reproductive health and prevent chronic non-communicable diseases.

KEYWORDS: obesity; polycystic ovary syndrome; metabolic disorders in women.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение по праву считается мировой эпидемией и является одной из значимых медико-социальных проблем [1]. Его основным механизмом, согласно определению ВОЗ, является хронический калорийный дисбаланс между потреблением пищи и расходом энергии [1]. В настоящее время доказано влияние величины индекса массы тела (ИМТ) на риск развития хронических неинфекционных заболеваний [1]. Исследования последних лет выявили взаимосвязь бесплодия с высоким ИМТ в 25–50% случаев [2]. Установлена прямая зависимость между ИМТ и абдоминальным ожирением, увеличением ИМТ и тяжестью нарушений овариальной функции, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы цикла и, соответственно, уменьшением числа беременностей [1–3]. В 25–45% случаев при ожирении выявляется синдром поликистозных яичников (СПКЯ); в современных работах имеются указания на серьезные неблагоприятные долгосрочные эффекты ожирения в виде сердечно-сосудистых, метаболических и репродуктивных нарушений [2, 4].

Зачастую СПКЯ сопровождается хронической ановуляцией, андронидным типом ожирения, гиперинсулинемией [2, 4]. Вместе с тем не у всех женщин с ожирением диагностируют СПКЯ и не все пациентки с СПКЯ имеют ожирение; то есть ожирение, независимо от СПКЯ, ассоциируется с ановуляцией [5, 6]. В настоящее время имеется ограниченная информация о метаболических особенностях женщин с СПКЯ, остается спорным вопрос о влиянии ожирения на патогенез данных метаболических нарушений у данной категории пациенток.

ЦЕЛЬ

Определить частоту и структуру метаболических нарушений у женщин с ожирением в сочетании с СПКЯ.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ.

Время исследования. С декабря 2019 г. по март 2020 г.

ИЗУЧАЕМЫЕ ПОПУЛЯЦИИ

Изучались 3 популяции: здоровые женщины репродуктивного возраста, не имеющие ожирения и СПКЯ, женщины, имеющие ожирение, и женщины с ожирением и СПКЯ.

1. Популяция здоровых женщин (контрольная группа).

Критерии включения: женский пол, возраст 18–45 лет, ИМТ 18–25 кг/м².

Критерии исключения: все критерии исключения для популяции 3, а также наличие СПКЯ.

2. Популяция женщин с ожирением.

Критерии включения: женский пол, возраст 18–45 лет, ИМТ >30 кг/м².

Критерии исключения: все критерии исключения для популяции 3, а также наличие СПКЯ.

3. Популяция женщин с ожирением и СПКЯ.

Критерии включения: женский пол, возраст 18–45 лет, ИМТ >30 кг/м², наличие СПКЯ.

Критерии исключения: наличие новообразований любой локализации, синдром Иценко–Кушинга, беременность, лактация, ранняя/хирургическая менопауза, любые хронические заболевания в стадии декомпенсации, наличие сахарного диабета.

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

Проведено одноцентровое интервенционное одномоментное трехвыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Обследование пациенток включало сбор анамнеза, физикальный осмотр с измерением антропометрических (возраст, пол, рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), расчет ИМТ) и клинических (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС)) параметров.

Участницы исследования сдавали образцы крови в утренние часы натощак, на 2–5-й день менструального цикла или в любой день в отсутствие менструации. Исследовали стандартный биохимический профиль, общеклинический анализ крови и мочи, липидный состав крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП); тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреопероксидазе (АТТП), свободный Т4 (СТ4), уровень 25(ОН)D, инсулин, эстрогены, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон, глобулин, связывающий половые стероиды (ГСВП), антимюллеров гормон (АМГ)).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось на 2–3-й день менструального цикла для расчета количества антральных фолликулов и объема яичников.

Основной исход исследования

Основными оцениваемыми параметрами в рамках исследования явились: липидный профиль, уровень мочевиной кислоты, С-реактивный белок (СРБ), наличие висцерального ожирения, артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительные оцениваемые параметры: уровень креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Методы

Лабораторные исследования выполнены на гематологическом анализаторе MEK 8222 (Nihon Kohden, Япония), автоматическом анализаторе для клинической биохимии SAPPHERE 400 (Hirose Electronic System, Япония), иммунохимическом анализаторе Roche Cobas e 411 (Швейцария). По уровню ОХС различали умеренную ($5,0 < \text{ОХС} < 6,5$ ммоль/л) и выраженную ($\text{ОХС} > 6,5$ ммоль/л) гиперхолестеринемия, коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле:

$$\text{КА} = \frac{\text{ХС ЛПНП} - \text{ХС ЛПОНП}}{\text{ХС ЛПВП}} \quad [4].$$

Для каждой пациентки рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: инсулин (мкЕд/мл) × глюкоза (ммоль/л) / 22,5. При уровне инсулина $\geq 18,0$ мкЕд/мл диагностировали гиперинсулинемию, при величине показателя HOMA $> 3,39$ — инсулинорезистентность (ИР) [5]. У всех пациенток в исследовании гиперандрогения была подтверждена биохимически на основании расчета индекса свободных андрогенов (ИСА), определяемого по формуле: общий тестостерон, нмоль/л / ГСПГ, нмоль/л × 100%, нормальное значение ИСА у женщин репродуктивного периода — 0,8–11% [5]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, дефицит витамина D был определен как значение уровня витамина D < 20 нг/мл, недостаточность — значение ≥ 20 и < 30 нг/мл [7]. Проводилось измерение антропометрических (возраст, пол, рост, масса тела, ОТ, ОБ, расчет ИМТ) и клинических (АД, ЧСС) параметров. ИМТ, кг/м², определялся как масса тела (кг) / рост (м)² [7]. Для диагностики висцерального (абдоминального) ожирения проводилось измерение ОТ по среднеподмышечной линии на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем последнего ребра. Критерием висцерального ожирения считали ОТ ≥ 80 см. [8]. АД определяли в положении сидя с использованием полуавтоматического тонометра OMRON (Япония). Оптимальным считали АД до 119/79 мм рт. ст.; нормальным — 120–129/80–84 мм рт. ст., высоким нормальным — 130–139/85–89 мм рт. ст., АГ I ст. — при АД 140–159/90–99 мм рт. ст.; АГ II ст. — 160–179/100–109 мм рт. ст., АГ III ст. — при АД $> 180/110$ мм рт. ст. [8].

УЗИ органов малого таза проводили на аппарате экспертного класса Volusson с использованием трансвагинального конвексного датчика 5–9 МГц: измеряли длину, переднезадний и поперечный размеры матки, оценивали состояние миометрия и эндометрия, измеряли размеры яичников, изучали их структуру (количество фол-

ликулов в одном срезе). Диагноз СПКЯ устанавливали на основании Роттердамского консенсуса европейских экспертов (2003 г.): наличие любых 2 из 3 следующих признаков: 1 — нерегулярные менструации (≤ 6 /год), олиго- или ановуляция; 2 — симптомы избыточной секреции и активности андрогенов (акне, гирсутизм) и/или биохимическая гиперандрогения; 3 — типичные изменения яичников по данным УЗИ (≥ 12 фолликулов размером 2–9 мм), если исключены другие причины, которые могут вызвать СПКЯ [4].

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013 совместно с надстройкой AtteStat 12.0.5. С целью выбора метода статистического анализа проводилось определение нормальности распределения. Проверку значимости различий между средними в разных группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA — Analysis of Variation). Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Показатели представлены в виде M (SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол заседания №83 от 07.12.2019). До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 136 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, наблюдавшихся в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ по поводу планирования беременности. Соответственно критериям пациентки разделены на 3 группы: в группу 1 включены женщины с ожирением без СПКЯ (59 пациенток), в группу 2 — женщины с ожирением в сочетании с СПКЯ (45 пациенток), в контрольную группу — 38 здоровых женщин.

Основные результаты исследования

Клинико-лабораторные данные обследованных пациенток представлены в таблице 1.

Наиболее высокие средние уровни ИМТ, ОХС, АД были зарегистрированы в группе пациенток с ожирением в сочетании с СПКЯ, однако статистически значимой разницы по сравнению с 1-й группой не выявлено ($p > 0,05$). Получены статистически значимые различия по ИМТ между 2-й и контрольной группами ($p = 0,045$). Все пациентки 1-й и 2-й групп имели ожирение; вместе

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели	Группы				p
	n=136				
	1 группа с ожирением без СПКЯ n=59	2 группа с ожирением и СПКЯ n=45	группа контроля n=32		
Возраст, лет	26,61±4,83	27,12±5,09	25,45±4,16	p=0,479	
ИМТ, кг/м²	30,24±3,72	33,05±4,82	22,51±3,23	p=0,073	
ОТ/ОБ	0,79±0,06	1,22±0,09	0,66±0,04¹	p¹=0,001	
АД систолическое, мм рт. ст.	132,78±9,41	133,78±6,45	112,74±5,41	p=0,657	
АД диастолическое, мм рт. ст.	74,18±4,32	78,11±6,36	72,34±3,22	p=0,421	
Инсулин, мкМЕ/мл	14,55±3,23	18,54±5,37	13,55±2,13	p=0,391	
Глюкоза, ммоль/л	4,92±0,96	5,68±1,42	4,62±0,71	p=0,506	
Индекс НОМА-IR	2,38±0,61	4,21±0,49¹,²	2,11±0,07	p¹=0,001 p²=0,02	
АМГ, нг/мл	2,48±0,31	10,45±3,12¹,²	4,68±0,291	p¹=0,045 p²=0,01	
ОХС, ммоль/л	4,11±1,09	7,12±1,23¹	3,42±0,99	p¹= 0,02	
Триглицериды, ммоль/л	1,26±0,18	1,69±0,78	1,12±0,23	p=0,485	
ЛПНП, ммоль/л	3,11±0,53	3,88±0,98	2,05±0,13	p=0,068	
ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,28	0,67±0,14¹	1,17±0,13	p¹=0,02	
КА	2,54±0,94	4,06±0,18¹	2,01±0,16	p¹=0,001	
Креатинин, мкмоль/л	84,34±5,69	91,32±9,18	71,22±8,13	p=0,105	
СКФ, мл/мин/1,73 м²	99,14±6,17	98,26±7,79	101,34±13,11	p=0,841	
Мочевина, ммоль/л	4,22±1,11	5,02±1,81	4,45±1,23	p=0,795	
Мочевая кислота, ммоль/л	171,13±13,23	345,56±31,9¹,²	156,13±12,18	p¹=0,001 p²=0,001	
Фибриноген, г/л	4,44±0,93	6,13±1,08¹	3,34±0,73	p¹=0,035	
СРБ, мг/л	3,21±0,08	4,10±0,45¹	0,94±0,33	p¹=0,001	
АЛТ, Ед/л	20,22±5,41	42,32±7,48¹,²	14,54±2,63	p¹=0,001 p²=0,02	
АСТ, Ед/л	24,69±4,89	33,24±4,89¹	14,54±1,63	p¹=0,003	
Гемоглобин, г/л	121,23±7,45	129,13±6,23	119,13±4,23	p=0,188	
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл	2,98±0,77	3,66±1,11	3,48±0,77	p=0,124	
Свободный тироксин, пмоль/л	18,73±3,76	15,18±2,92	16,51±2,35	p=0,723	
ЛГ, мМЕд/мл	6,75±1,28	12,01±3,12¹	4,75±0,94¹	p¹=0,02	
ФСГ, мМЕд/мл	6,48±3,01	4,50±0,32¹	8,79±2,01¹	p¹= 0,02	
Эстрадиол, пг/мл	57,97±9,01	69,12±10,21	54,87±8,01	p=0,275	
Пролактин, нг/мл	21,65±4,36	18,52±6,88	16,55±4,81	p=0,434	
Прогестерон, нг/мл	0,72±0,18	0,59±0,13	0,49±0,09	p=0,512	
Тестостерон общий, нмоль/л	1,49±0,12	3,37±0,98¹,²	1,09±0,32	p¹=0,03 p²=0,04	
ГСПГ, нмоль/л	29,53±4,23	22,42±5,31	43,71±9,11	p¹=0,047 p²=0,291	
ИСА, %	6,41±1,25	13,02±3,32	2,5±0,09	p¹=0,002 p²=0,065	
25(ОН)Д	29,65±6,5	26,26±3,13	29,96±5,13	p=0,539	

Примечание. ¹ — достоверность различий между 2-й и контрольной группами (p<0,05); ² — достоверность различий между 1-й и 2-й группами. Формат представления данных M±SD, где M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

с тем среднее отношение ОТ/ОБ, свидетельствующее о висцеральном ожирении, во 2-й группе было значительно выше ($p=0,04$). Частота висцерального ожирения регистрировалась чаще в группе пациенток с ожирением и СПКЯ по сравнению с контрольной (100% vs 40,6%; $\chi^2=7,514$; $p=0,04$ соответственно) (рис. 1). Корреляционный анализ выявил положительную корреляцию средней силы между уровнем сывороточного тестостерона

и ХС ($r=0,305$; $p=0,045$) (рис. 2), между уровнем ТГ и ИМТ ($r=0,347$; $p=0,02$) (рис. 3), а также отрицательную среднюю силу корреляцию между ЛПВП и ИМТ ($r=-0,361$; $p=0,02$).

Синдром АГ регистрировался значительно чаще у пациенток с ожирением в сочетании с СПКЯ — 35,5% по сравнению с пациентками с ожирением — 22,2% ($\chi^2=4,254$; $p=0,002$) и контрольной группы — 6,2% ($\chi^2=6,354$; $p=0,001$) (см. рис. 1).

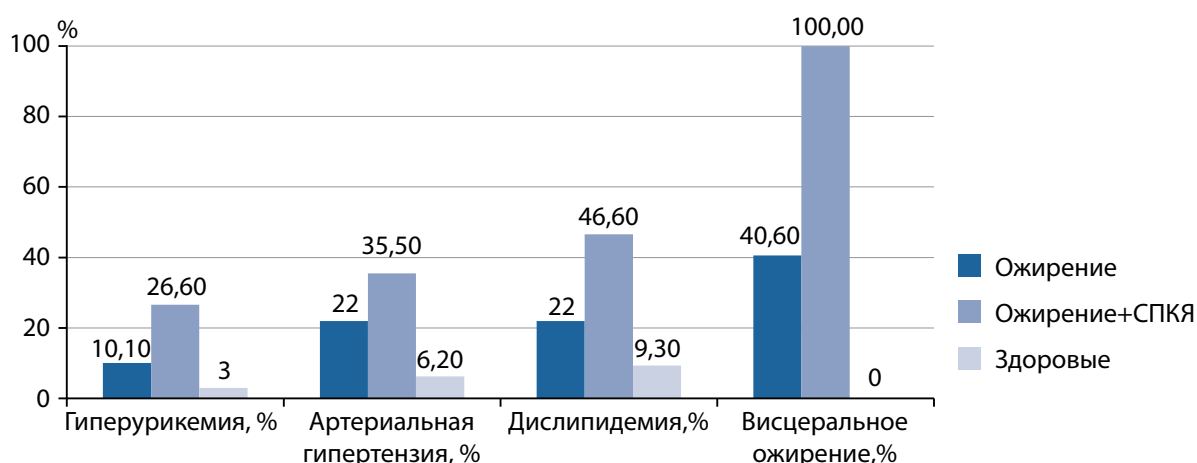


Рисунок 1. Частота метаболических нарушений и артериальной гипертензии в исследуемых группах.

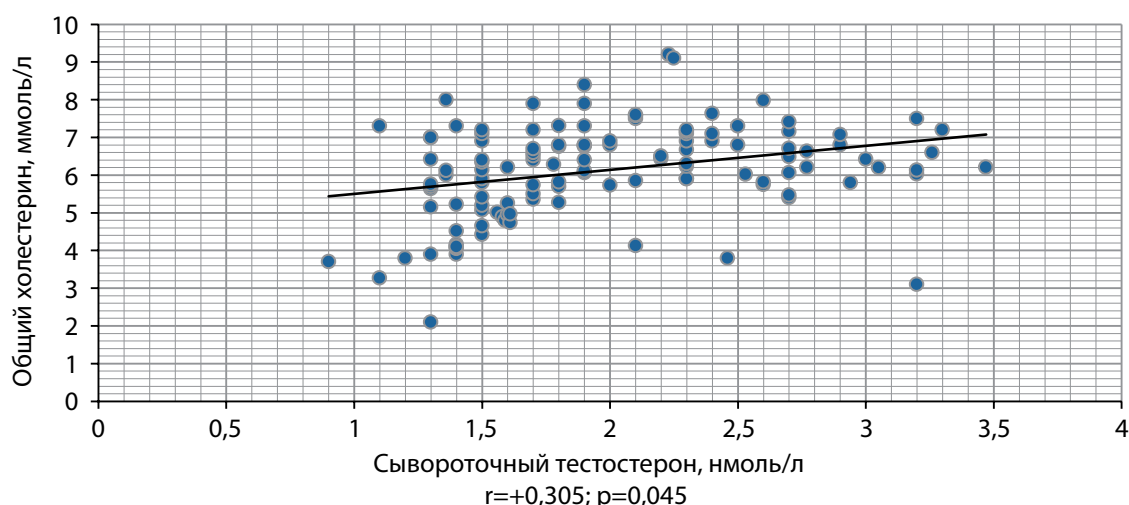


Рисунок 2. График корреляционной зависимости между уровнем сывороточного тестостерона и общего холестерина.

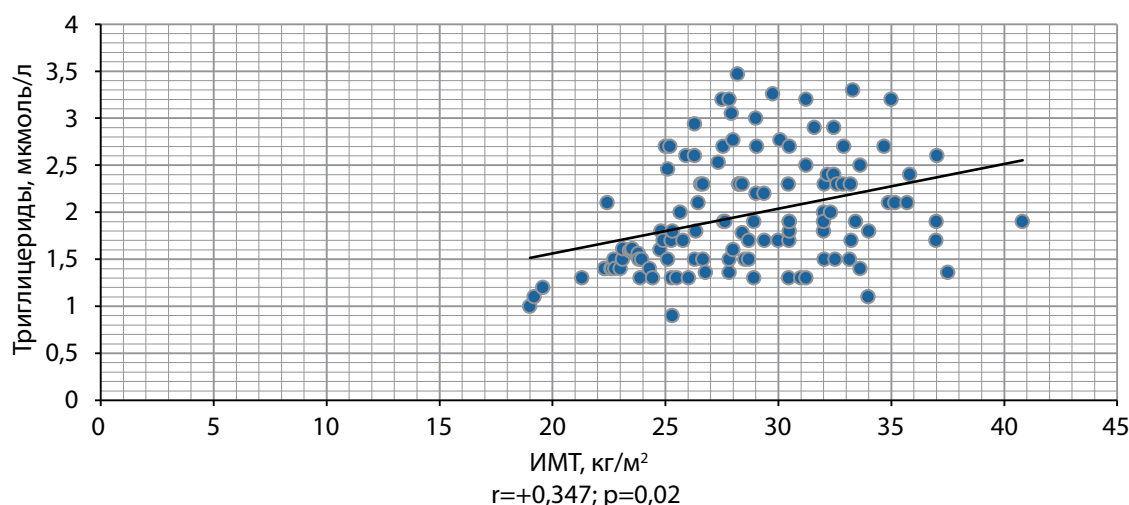


Рисунок 3. График корреляционной зависимости между уровнем триглицеридов сыворотки крови и индексом массы тела.

Дислипидемия среди пациенток с ожирением и СПКЯ (2-я группа) встречалась чаще по сравнению с пациентками с ожирением (46,6% vs 22,2%; $\chi^2=6,364$ соответственно); также получены различия между 1-й и контрольной группами (22% vs 9,3%; $\chi^2=7,514$ соответственно) (см. рис. 1). Средний уровень ТГ, ХС ЛПНП у пациенток с СПКЯ (2-я группа) оказался выше значений в 1-й группе (женщин с ожирением без СПКЯ), но статистически значимых различий не выявлено ($p=0,06$); получены значимые различия между 2-й и контрольной группами ($p=0,03$). Средние концентрации ЛПВП в сыворотке крови у пациенток с ожирением без СПКЯ были сопоставимы со средними уровнями ЛПВП контрольной группы ($p=0,06$); получены значимые различия между 1-й и 2-й группой ($p=0,04$) и 2-й группой и группой контроля ($p=0,003$). Таким образом, наиболее выраженные нарушения липидного спектра крови, проявляющиеся высоким уровнем атерогенных фракций ХС и низким содержанием антиатерогенных ЛПВП, выявлены у пациенток с СПКЯ и ожирением, что закономерно подтверждается более высокими значениями КА, который оказался выше, чем в контрольной группе ($2,01 \pm 0,16$ vs $4,06 \pm 0,183$; $p=0,03$).

Пациенты с ожирением и СПКЯ имели повышенный уровень СРБ по сравнению с пациентками контрольной группы ($4,10 \pm 0,45$ мг/л vs $0,94 \pm 0,33$ мг/л соответственно). Уровни СРБ положительно коррелировали с ИМТ ($r=0,404$; $p=0,003$), соотношением ОТ/ОБ ($r=0,406$; $p=0,003$), ЛПНП ($r=0,406$; $p=0,003$), ТГ ($r=0,306$; $p=0,002$), фибриногеном ($r=0,706$; $p=0,001$) и имели отрицательную корреляцию с ЛПВП ($r=-0,405$; $p=0,0002$).

Наиболее высокие средние уровни мочевой кислоты выявлялись в группе пациенток с ожирением и СПКЯ ($p=0,001$). Здесь же значимо чаще выявлялась гиперурикемия (26,6% vs 10,1%; $\chi^2=11,31$ соответственно) (см. рис. 1). Уровень мочевой кислоты отрицательно коррелировал с уровнем ФСГ ($r=-0,309$; $p=0,03$), положительно связан с уровнем тестостерона ($r=0,315$; $p=0,03$) и с ИМТ ($r=0,296$; $p=0,04$) и ОТ/ОБ ($r=0,319$; $p=0,03$).

Наиболее высокие средние уровни индекса НОМА-IR и АМГ были выявлены во 2-й группе, что оказалось значимо выше, чем в остальных ($p=0,002$).

Дополнительные результаты исследования

Дефицит витамина D обнаружен у 13,2% (18 пациенток), недостаточность — у 22,7% (31 пациентка). Выявлены корреляции между уровнем 25(ОН)D и показателями ИМТ, ФСГ, ЛГ ($r=0,234$; $p=0,030$; $r=0,218$; $p=0,04$; $r=-0,231$; $p=0,03$ соответственно). Наиболее высокие средние уровни печеночных трансаминаз выявлены в группе с СПКЯ и ожирением, однако статистически значимые различия с 1 группой получены только для АЛТ ($p=0,045$). Наиболее высокие уровни тестостерона, ГСПГ и ИСА оказались во 2-й группе по сравнению с контрольной ($p=0,001$; $p=0,047$; $p=0,002$ соответственно). АМГ положительно коррелировал с уровнями ЛГ ($r=0,232$; $p=0,03$), тестостерона ($r=0,212$; $p=0,03$), с величиной отношения ОТ/ОБ ($r=0,261$; $p=0,01$), инсулинорезистентностью ($r=0,273$; $p=0,02$), отрицательно — с ФСГ ($r=-0,312$; $p=0,002$), уровнем глюкозы ($r=-0,302$; $p=0,03$) и инсулина натощак ($r=-0,297$; $p=0,03$).

По данным УЗИ органов малого таза, у пациенток с ожирением и СПКЯ объем каждого яичника составил в среднем $12,66 \pm 1,78$ см³, по всей толще обоих яичников обнаруживались множественные фолликулы (более 12 на одном срезе, диаметром до 3–10 мм). У женщин с ожирением и в контрольной группе средний объем яичников по результатам УЗИ составил $7,48 \pm 1,13$ см³ и $7,39 \pm 1,45$ см³ соответственно, признаков поликистоза не выявлено.

Нежелательные явления

В ходе проведенного исследования нежелательные явления в виде любых медицинских событий (болезней, травм, незапланированных оперативных вмешательств и др.) отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, в нашем исследовании у женщин с ожирением в сочетании с СПКЯ выявлена высокая частота метаболических нарушений, сопряженных с нарушением фертильности, повышением риска развития атеросклероза и ССЗ. Обнаружено, что у пациенток с ожирением в сочетании с СПКЯ по сравнению с пациентками без СПКЯ статистически значимо чаще встречались повышение средних уровней СРБ, частоты гиперхолестеринемии, дислипидемии, гиперурикемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии (АГ), висцерального ожирения.

Обсуждение основного результата исследования

Индекс атерогенности может повышаться под влиянием яичниковых андрогенов, о чем свидетельствуют полученные нами корреляции между уровнем тестостерона и ОХС. Статистически значимо более высокие уровни индекса НОМА, а также средние уровни инсулина подтверждают роль инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ. Современные авторы подчеркивают наличие нарушений липидного обмена пациенток с СПКЯ в связи с наличием у них гиперандрогении, на фоне которой развивается висцеральное ожирение [10]. По мнению исследователей, при СПКЯ гиперандрогения в 50–60% случаев сочетается с ожирением и в 70–75% случаев с гиперинсулинемией [9, 10]. Висцеральное ожирение вызывает гиперинсулинизм, ИР, нарушение толерантности к глюкозе, что способствует развитию нарушений метаболизма липопротеидов (ЛП) [1, 2, 11]. Так, на фоне развившейся ИР инсулин действует как атерогенный гормон, способствующий увеличению синтеза ТГ и ЛПОНП печенью, ингибированию элиминации этих ЛП из кровеносного русла, что сопровождается увеличением уровня ТГ и ускорением превращения в кровотоке ЛПОНП в наиболее атерогенные частицы — ЛПНП, а также замедлением образования ЛПВП [1, 2, 12].

Выявленная в нашей работе статистически значимо более высокая частота гиперурикемии в группе с СПКЯ объяснима в первую очередь характерной для данной группы пациенток гиперандрогенией. Установлено, что свободный тестостерон положительно связан с концентрацией мочевой кислоты в здоровой

женской популяции. Более высокие концентрации мочевой кислоты у мужчин по сравнению с женщинами подтверждают возможную корреляцию между андрогеном и мочевой кислотой [13]. Наши результаты также подтвердили, что тестостерон положительно коррелировал с уровнем мочевой кислоты. В некоторых исследованиях выявлено снижение уровня мочевой кислоты после лечения антиандрогенными препаратами у женщин с СПКЯ [14]. В экспериментах с участием лабораторных животных андрогены повышали уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, индуцируя печеночный метаболизм пуриновых нуклеотидов и усиливая метаболизм пурина в почках [15]. Результаты этих исследований показали, что метаболизм пурина может быть целью гормонального воздействия; вместе с тем, для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные исследования.

В нашем исследовании у женщин с СПКЯ отмечались статистически значимо более высокие уровни СРБ и фибриногена по сравнению с группой без СПКЯ. Согласно современным данным, это может указывать не только на высокую вероятность возникновения атеросклероза, но и на повышенный риск тромботических осложнений [16]. По мнению современных авторов, при СПКЯ имеется триада: гиперинсулинемия, гиперандрогения и низкодифференцированное воспаление, действующие вместе в порочном круге патофизиологии СПКЯ [1, 15, 16].

Полученная нами статистически значимо более высокая частота АГ в группе пациенток с СПКЯ и ожирением находит подтверждение в работах зарубежных исследователей [1, 16]. Повышенный риск развития АГ при СПКЯ может быть связан с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и гиперандрогемией, которые нарушают эндотелий-зависимые механизмы вазодилатации, вызывая гипертрофию сосудистой стенки [17]. Кроме того, у женщин с СПКЯ имеет место повышение маркеров сердечно-сосудистого риска, таких как гиперхолестеринемия, дислипидемия, повышенный уровень СРБ, что также согласуется с полученными нами данными [4, 6, 14]. В этой связи стоит отметить крупное когортное исследование с участием 2301 пациентки, в котором оценивалась частота ССЗ у женщин с СПКЯ в течение 20 лет [18]. Согласно полученным данным, более чем у четверти женщин с СПКЯ к возрасту 65 лет развились ИМ или стенокардия [19–21]. Аналогичные данные были получены по результатам недавно проведенного 13-летнего исследования, где выявлено, что женщины с СПКЯ в возрасте ≤ 40 лет имели скорректированный более высокий риск развития АГ (ОР 2,08; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–3,9) и метаболического синдрома (ОР 1,81; 95% ДИ 1,1–2,9). Частота висцерального ожирения была также выше у женщин с СПКЯ в возрасте ≤ 40 лет по сравнению со здоровыми женщинами группы контроля [19]. Развитие метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска у женщин молодого возраста с СПКЯ подчеркивается в исследовании А.Ю. Бегловой и соавт. [20]. В работах П.В. Поповой и соавт. частота СД 2 типа и АГ оказалась достоверно выше в группе больных СПКЯ, однако по частоте встречаемости ИБС различий не оказалось [21].

Обсуждение дополнительных результатов исследования

Уровень АМГ у пациенток с ожирением и СПКЯ оказался статистически значимо выше, чем в группе с ожирением без СПКЯ. Это обусловлено тем, что повышение продукции АМГ яичниками при СПКЯ вызвано не только увеличением числа фолликулов, его вырабатывающих, но и увеличением выработки АМГ гранулезой этих фолликулов [11, 12]. При висцеральном ожирении гиперинсулинемия стимулирует биосинтез андрогенов в текастромальных клетках яичника, нарушая нормальный рост и созревание фолликулов, снижается уровень АМГ. Поэтому в нашем исследовании уровень АМГ в группе с ожирением без СПКЯ оказался статистически значимо ниже, чем в группе с СПКЯ и контрольной группе [1, 10, 11]. Согласно современным данным, избыточный вес ассоциирован со снижением количества овуляторных циклов, а также со снижением эффективности протоколов индукции овуляции [1, 10–12].

Полученные в нашем исследовании повышенные уровни печеночных трансаминаз у женщин с ожирением в сочетании с СПКЯ согласуются с данными современной литературы [1, 11, 22]. Так, проведенный недавно метаанализ выявил более высокую распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди женщин с СПКЯ. Наличие НАЖБП ассоциировано с высоким уровнем андрогенов в сыворотке крови в дополнение к ожирению и инсулинорезистентности [22]. Ряд перекрестных исследований демонстрирует значительное увеличение распространенности НАЖБП у молодых женщин с СПКЯ независимо от избыточного веса/ожирения и других особенностей метаболического синдрома, эти женщины с большей вероятностью имеют более тяжелые формы НАЖБП (неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени) [23]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что стеатогепатоз может усугублять печеночную и системную инсулинорезистентность, способствуя повышению высвобождения провоспалительных, прокоагулянтных и профиброгенных медиаторов, играющих важную роль в патофизиологии СПКЯ [10, 22, 23].

Статистически значимых различий в средних уровнях витамина D между исследуемыми группами в нашей работе не выявлено, хотя в ряде исследований предполагалось существование возможной связи между низким уровнем витамина D и СПКЯ [23, 24]. Вместе с тем нами выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем витамина D и величиной ИМТ, а также высокая частота дефицита и недостаточности витамина D. Существует гипотеза, согласно которой дефицит витамина D, приводя к дефициту половых гормонов, способствует нарушению соотношения жировых запасов и жироразжигающих гормонов. Имеющееся и прогрессирующее ожирение уменьшает уровень циркулирующего в крови витамина D за счет повышенного захвата жировой тканью и снижения скорости гидроксилирования в печени за счет стеатогепатоза [25]. Это формирует своеобразный «порочный круг патогенеза», характерный для инсулинорезистентности и метаболического синдрома [24, 25]. Сегодня существуют доказательства, что низкий уровень витамина D может рассматриваться как независимый предиктор формирования

и прогрессирования ожирения, ведущего к инсулинорезистентности и СПКЯ [26]. Доказано, что витамин D может влиять на чувствительность тканей к инсулину с помощью двух механизмов: либо непосредственно стимулируя экспрессию рецепторов инсулина в клетках, либо косвенно, за счет увеличения внеклеточного кальция, необходимого для инсулиноопосредованных внутриклеточных процессов в инсулинзависимых тканях [24, 26]. С другой стороны, витамин D находится в тесной взаимосвязи с половыми стероидами, которые также влияют на экспрессию генов инсулинового рецептора и его чувствительность [24–26]. Некоторыми авторами высказывалось предположение, что прием витамина D может способствовать стабилизации менструального цикла и увеличивать частоту наступления беременности у женщин с СПКЯ [26]. Таким образом, дефицит витамина D может быть фактором, дополнительно способствующим развитию различных аспектов метаболического синдрома, которые обычно наблюдаются у женщин с СПКЯ.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у пациенток с ожирением в сочетании с СПКЯ статистически значимо чаще, чем у женщин с ожирением, выявлялись АГ и метаболические нарушения, такие как дислипидемия, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсу-

линемия, гиперурикемия, что суммарно увеличивает кардиоваскулярный риск. Учитывая, что модифицируемые факторы риска ССЗ потенциально обратимы, необходимо применять существующие знания о кардиоваскулярном риске в клинической практике ведения женщин с СПКЯ в сочетании с ожирением. На первый план в данном случае выходят немедикаментозные способы лечения, такие как полноценная физическая активность и правильное питание с целью снижения массы тела. Кроме того, важен скрининг традиционных факторов риска ССЗ, что рекомендовано многими международными организациями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов на базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ.

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

Участие авторов. Болотова Е.В. — разработка протокола исследования, интерпретация результатов, внесение правок в рукопись; Дудникова А.В. — анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи, внесение правок в рукопись; Крутова В.А. — разработка протокола исследования, контроль и координация проведения исследования; Просолупова Н.С. — сбор материала, анализ результатов, подготовка рукописи, внесение правок в рукопись. 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 and overweight». Fact sheet 2018; 311. Доступно по <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Ссылка действительна на 21.03.20. [WHO «Obesity and overweight». Fact sheet 2018; 311 [cited 21.03.20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>]
2. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, et al. Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):65-72. doi: <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>
3. Болотова Е.В., Самородская И.В., Комиссарова И.М. Взаимосвязь индекса массы тела и абдоминального ожирения на примере сельской популяции Краснодарского края // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 25-29. [Bolotova EV, Samorodskaya IV, Komissarova IM. The relationship between body mass index and abdominal obesity on the example of a rural population of the Krasnodar territory. *Obesity and metabolism.* 2016;13(1):25-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016125-29>
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №. 1 — С. 53-70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Morbid obesity treatment in adults. *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2018153-70>
5. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Министерство здравоохранения РФ. Письмо от 10 июня 2015 г. N 15-4/10/2-2814. [*Polycystic ovarian syndrome in reproductive age (contemporary approaches to diagnosis and treatment)*. Clinical recommendations (treatment Protocol). Ministry of health of the Russian Federation. Letter dated June 10, 2015 N 15-4/10/2-2814. (In Russ.)].
6. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):38. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0173-x>.
7. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology.* 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
8. Ожирение. Клинические рекомендации 2020. Утверждены Минздравом РФ 17.02.2021. [Ozhirenie. *Klinicheskie rekomendacii* 2020. Utverzhdeny Minzdravom RF 17.02.2021 (In Russ.)].
9. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. [Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. *Klinicheskie rekomendacii.* 2020. (In Russ.)].
10. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97-105. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422416000287>
11. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androge Excess and PCOS Society. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415-26. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>

12. Дурманова А.К., Отарбаев Н.К. Антимюллеров гормон как показатель репродуктивного здоровья женщин с ожирением и сопутствующим синдромом поликистозных яичников // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №12. — С. 41-44. [Durmanova AK, Otarbaev NK. Anti-Muller hormone as an indicator of reproductive health of women with obesity and concomitant polycystic ovary syndrome. *Therapeutic archive*. 2016;88(12):41-44. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881241-44>
13. Sova H, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, et al. Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(7):595-600. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1559807>
14. Mu L, Pan J, Yang L, et al. Association between the prevalence of hyperuricemia and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):104. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0419-x>
15. Arslan E, Gorkem U, Togrul C. Is There a Relationship Between Vitamin D Deficiency Status and PCOS in Infertile Women? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(7):723-730. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0871-6831>
16. Macut D, Mladenović V, Bjekić-Macut J, et al. Hypertension in Polycystic Ovary Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):55-60. doi: <https://doi.org/10.2174/1573402115666190531071422>
17. Крутова В.А., Дудникова А.В. Взаимосвязь нарушений репродуктивной функции и высокого кардиоваскулярного риска // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — №5. — С. 19-24. [Krutova VA, Dudnikova AV. Relationship between reproductive dysfunction and high cardiovascular risk. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;5:19-24. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.19-24>
18. Mani H, Levy MJ, Davies MJ, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome. A 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol*. 2013;78(6):926-934. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12068>
19. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, et al. Cardiometabolic risks in polycystic ovary syndrome: long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1377-1386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.046>
20. Беглова А.Ю., Елгина С.И. Метаболические и сердечно-сосудистые риски у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2018. — №4. — С. 44-49. [Beglova AY, Elgina SI. Metabolicheskie i serdechno-sosudistye riski u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s sindromom polikistoznykh yaichnikov. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018;4:44-49. (In Russ.)).
21. Попова П.В., Горелова И.В., Гринева Е.В. Синдром поликистозных яичников и кардиоваскулярный риск // *Артериальная гипертензия*. — 2018. — Т. 24. — №6. — С. 654-665. [Popova PV, Gorelova IV, Grineva EN. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk. *Arterial Hypertens*. 2019;24(6):654-665. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-6-654-665>
22. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(12):1279-1288. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0708-9>
23. Petta S, Ciresi A, Bianco J, et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186136. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186136>
24. Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP, et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 4:13(12):e0204748. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204748>
25. Shi XY, Huang AP, Xie DW, Yu XL. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0763-5>
26. Voulgaris N, Papanastasiou L, Padiotis G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens)*. 2017;16(1):5-21. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1715>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н. [Anna V. Dudnikova, MD, PhD]; адрес: 350010, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/3 [address: 4/1 Zipovskaya str., Krasnodar, 350010, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>; eLibrary SPIN: 7480-1992; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор [Elena V. Bolotova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>; eLibrary SPIN: 4322-9985; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Крутова Виктория Александровна, д.м.н., профессор [Victoria A. Krutova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>; eLibrary SPIN: 1673-1155; e-mail: klinika@bagk-med.ru

Просолупова Наталия Сергеевна [Natalia S. Prosolupova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1888-3991>; eLibrary SPIN: 1192-0437; e-mail: bill.berries@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А., Просолупова Н.С. Частота и структура метаболических нарушений у женщин с ожирением в сочетании с синдромом поликистозных яичников // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 254-262. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12374>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bolotova EV, Dudnikova AV, Krutova VA, Prosolupova NS. The frequency and structure of metabolic disorders in obese women in combination with polycystic ovary syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):254-262. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12374>

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА МУЖЧИН С АСТЕНОЗООСПЕРМИЕЙ И АСТЕНОТЕРАТОЗООСПЕРМИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДОМ



© Д.Н. Бобков*, Р.В. Роживанов, И.И. Витязева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Учитывая роль висцерального ожирения в развитии мужского бесплодия, актуально исследование показателей качества эякулята на фоне фармакотерапии ожирения.

Цель. Оценка показателей качества эякулята на фоне лечения ожирения лираглутидом у мужчин с бесплодием, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом.

Методы. В пилотное наблюдательное проспективное исследование были включены бесплодные мужчины с постпубертатным алиментарным висцеральным ожирением. Всем пациентам были даны рекомендации по снижению массы тела (гипокалорийное питание, ежедневные аэробные физические нагрузки, а также лираглутид в средней дозе 2,4 [2,4; 3,0] мг). Проводилась оценка окружности талии, антиоксидантной активности эякулята, спермограммы исходно и в динамике через 6 мес. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,005$.

Результаты. Снижение массы тела составило -11,7 [12,4; 11,0]% от исходного, окружность талии уменьшилась на 8 [12; 7] см. При оценке динамики были отмечены статистически значимые: увеличение содержания в эякуляте живых сперматозоидов от 92 [90; 95]% до 95 [92; 98]%, их морфологически нормальных форм от 5 [3; 6]% до 6 [3; 8]%, подвижности A+B от 25 [15; 36] до 35 [19; 52]%, а также антиоксидативной активности эякулята, уменьшение активных форм кислорода в нативном эякуляте, чего не отмечалось в отношении активных форм кислорода в отмытых сперматозоидах. Увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята статистической значимости не достигло.

Заключение. У молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом показатели качества эякулята на фоне комплексного лечения ожирения с применением лираглутида улучшились.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сперматогенез; эякулят; лираглутид.

EJACULATE QUALITY INDICATORS OF MEN WITH ASTHENOZOOSPERMIA AND ASTHENOTERATOZOOSPERMIA BY TREATMENT OF OBESITY WITH LIRAGLUTIDE

© Daniil N. Bobkov*, Roman V. Rozhivanov, Irina I. Vityazeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Considering the influence of visceral obesity on male infertility, the investigation of ejaculate quality indicators under obesity treatment is relevant.

OBJECTIVE: Evaluation of ejaculate quality indicators by obesity treatment with liraglutide in andrologically healthy men with infertility and post-pubertal visceral obesity.

METHODS: Infertile men with post-pubertal alimentary visceral obesity were included in a pilot observational prospective study. All patients were given recommendations for body weight loss (hypocaloric diet, daily aerobic physical activity) as well as an average daily dose of liraglutide 2.4 [2.4; 3.0] mg. Evaluation of waist circumference, antioxidant activity of ejaculate, spermogram was carried out initially and after 6 months. The differences were considered statistically significant at $p < 0.005$.

RESULTS: The body weight decrease was -11.7 [12.4; 11.0]%, the waist circumference decrease was 8 [12; 7] cm. In dynamics, increased content of living sperm in ejaculate from 92 [90; 95]% to 95 [92; 98]%, morphologically normal forms from 5 [3; 6]% to 6 [3; 8]%, mobility of A + B from 25 [15; 36] to 35 [19; 52]%, seminal antioxidant capacity, a decrease in reactive oxygen forms in the neat ejaculate were statistically significant. Increasing the sperm count in 1 ml and decreasing reactive oxygen forms in the washed ejaculate did not reach statistical significance.

CONCLUSION: Ejaculate quality indicators improved by the complex obesity therapy with liraglutide in young andrologically healthy men with postpubertal visceral obesity.

KEYWORDS: obesity; spermatogenesis; ejaculate; liraglutide.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

Негативная роль висцерального ожирения в развитии нарушений сперматогенеза подтверждалась большим количеством исследований [1–3]. Для снижения массы тела возможно использовать различные методы: немедикаментозные за счет коррекции образа жизни, медикаментозные и бариатрическую хирургию [4]. Однако возникает вопрос именно о влиянии фармакотерапии ожирения на показатели качества эякулята. Так, в исследовании Silva et al. (2020) на крысах было оценено влияние сибутрамина, розувастатина и их комбинации на мужскую репродуктивную систему [5]. Сибутрамин сам по себе и вместе с розувастатином способствовал снижению потребления пищи и уменьшению массы тела, однако при этом отмечалось снижение количества сперматозоидов и времени их движения через семявыносящие протоки, а также снижение уровня андрогенов. Подобных работ с лираглутидом не проводилось, однако вышеуказанное исследование с сибутрамином заставляет более внимательно отнестись к возможным положительным и отрицательным аспектам влияния лираглутида на сперматогенез. Поскольку отсутствуют работы, оценивающие влияние лираглутида на качество эякулята, было принято решение провести данное исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка показателей качества эякулята на фоне лечения ожирения лираглутидом у мужчин с бесплодием, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Пациенты, проходившие обследование в отделениях андрологии и урологии и вспомогательных репродуктивных технологий Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. С июля 2020 г. по март 2021 г. Данные собирались двукратно.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция мужчин с бесплодием и висцеральным ожирением.

Критерии включения: совершеннолетние пациенты мужского пола с постпубертатным алиментарным висцеральным (окружность талии (ОТ) от 98 см) ожирением в возрасте до 30 лет включительно с астенозооспермией и астенотератозооспермией из пар, проходивших обследование по поводу бесплодия, наблюдаемого в течение 1 года и более.

Критерии исключения: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², объем (по орхидометру) любого из яичек менее 15 мл, нарушения кариотипа, задержка полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, варикоцеле, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипопиз,

олигозооспермия, криптозооспермия, азооспермия, бактериоспермия, лейкоспермия, урогенитальные инфекции, носительство антиспермальных антител, сахарный диабет, гипогонадизм (уровень тестостерона < 12 нмоль/л), гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперэстрогения, гиперкортицизм, невыполнение программы исследования, противопоказания к использованию лираглутида в соответствии с официальной инструкцией [6].

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

Способ формирования выборки сплошной.

Дизайн исследования

Пилотное одноцентровое наблюдательное проспективное исследование (срок наблюдения 6 мес), одновыборочное неконтролируемое несравнительное.

Описание медицинского вмешательства

Осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены, а также эякулята в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3–5 сут). Всем мужчинам были даны рекомендации по снижению массы тела в соответствии с клиническими рекомендациями [7].

Наряду с этим была назначена терапия лираглутидом в индивидуально подобранной дозе, которая в среднем составила 2,4 [2,4; 3,0] мг подкожно, ежедневно, один раз в сутки. Длительность вмешательства по снижению массы тела составила 6 мес.

МЕТОДЫ

Основной исход исследования

Основным исходом исследования является получение данных о динамике показателей качества эякулята на фоне терапии ожирения лираглутидом у пациентов с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительным исходом исследования является оценка динамики показателей антиоксидантной системы эякулята.

Методы регистрации исходов

У всех пациентов были определены ИМТ и ОТ. Оценка спермограмм осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2010 г. путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя [8]. Учитывая, что на параметры спермограммы может влиять множество различных факторов, ее анализировали двукратно (ориентировались на лучший результат). Кроме того, по экспериментальной методике определялась антиоксидантная активность (АОА) эякулята с использованием многофункционального потенциометрического анализатора «МПА-1» (НПВП «Ива», г. Екатеринбург) и медиаторной системы, содержащей $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$

в соотношении 0,01 M/0,0001 M. Аликвота эякулята 0,2 мл, буферный раствор с медиаторной системой — 1 мл [9]. Уровень активных форм кислорода (АФК) в нативном и отмытом эякуляте оценивали методом хемилюминесценции в соответствии с методикой, рекомендованной ВОЗ 2012 г. [8].

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: исследование проводилось в рамках рутинной практики, размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 8.0). Сравнение данных в динамике (исходных и конечных значений) проводилось с использованием теста Вилкоксона. Данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. Обычно в исследованиях устанавливается уровень статистической значимости $p < 0,05$. Поскольку в нашем исследовании проводились множественные сравнения, осуществлялся перерасчет значения p с использованием поправки Бонферрони путем деления обычного уровня статистической значимости (0,05) на число проверяемых гипотез. Таким образом, при оценке результатов статистически значимыми считали различия при $p < 0,005$.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №17 от 23.10.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 30 совершеннолетних пациентов мужского пола с постпубертатным алиментарным висцеральным (ОТ от 98 см) ожирением, астенозооспермией и астенотератозооспермией в возрасте от 23 до 30 лет (медиана 28 лет).

Основные результаты исследования

Снижение массы тела составило -11,7 [12,4; 11,0]% от исходного, ОТ уменьшилась на 8 [12; 7] см. При оценке динамики были отмечены статистически значимые: увеличение содержания в эякуляте живых сперматозоидов, их морфологически нормальных форм, а также подвижности А+В (табл. 1). Увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята статистической значимости не достигло.

Дополнительные результаты исследования

Наряду с улучшением показателей качества эякулята отмечено статистически значимое увеличение АОА эякулята, уменьшение АФК в нативном эякуляте, чего не отмечалось в отношении АФК в отмытых сперматозоидах.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

За 6 мес наблюдения отмечается положительная динамика показателей качества эякулята у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом на фоне терапии ожирения лираглутидом.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты подтверждают благоприятное влияние снижения массы тела на качество эякулята [10–14]. Крупные работы, посвященные влиянию лираглутида на сперматогенез, отсутствуют. Однако есть данные о том, что введение лираглутида напрямую не влияет на половые гормоны [15]. Для мужчин с ожирением и гипогонадизмом, у которых не было достигнуто снижение массы тела на фоне коррекции образа жизни, применение лираглутида может повышать уровень тестостерона при успешном снижении массы тела, значимо увеличивая уровни гонадотропинов [16, 17].

Таблица 1. Результаты обследования мужчин

Показатель	Исходно	Динамика	P
ИМТ, кг/м ²	31,8 [30,1; 33,4]	28,1 [26,5; 29,7]	<0,001
Вес, кг	97 [92; 100]	86 [80; 89]	<0,001
ОТ, см	106 [101; 116]	97 [93; 101]	<0,001
Кол-во, млн в мл	55 [43; 65]	57 [43; 69]	0,007
Живые, %	92 [90; 95]	95 [92; 98]	<0,001
Подвижность А+В, %	25 [15; 36]	35 [19; 52]	<0,001
Норм. формы, %	5 [3; 6]	6 [3; 8]	<0,001
АОА, Мм-экв	1,2 [0,9; 1,4]	2,8 [2,0; 3,1]	<0,001
Продукция АФК в нативном эякуляте, СРМ×10 ⁵ на 10 млн клеток	6,7 [4,6; 9,0]	4,7 [3,1; 6,9]	<0,001
Продукция АФК отмытыми сперматозоидами, СРМ×10 ⁷ на 10 млн клеток	1,8 [1,3; 4,8]	1,8 [1,5; 6,1]	0,678

Примечания. Метод Вилкоксона; данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, уровень статистической значимости 0,005. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АОА — антиоксидативная активность; АФК — активные формы кислорода; СРМ — количество всплесков от свободных радикалов, регистрируемых люминометром.

Сложно однозначно утверждать о пользе только снижения массы тела пациентов, поскольку оно, как правило, сопряжено и с другими качественными изменениями образа жизни [18, 19]. А учитывая комплексное влияние лираглутида, в том числе за счет изменения пищевого поведения, трудно выделить ведущую причину положительных изменений спермограммы: это может быть изменение образа жизни, уменьшение жировой массы или непосредственное влияние самой молекулы. Тем не менее мы отметили улучшение большинства параметров спермограммы. По имеющимся данным, оксидативный стресс может являться патогенетическим фактором нарушений сперматогенеза [20–22]. Ожидаемо, что наряду с хорошим снижением массы тела у пациентов улучшилась АОА эякулята и уменьшилось содержание АФК в нативном эякуляте. По данным ряда работ, оценка этого показателя является информативной для выявления оксидативного стресса [23, 24]. Необходимо выяснение причин отсутствия изменений АФК к отмытым сперматозоидам. Возможно, наличие АФК к отмытым сперматозоидам свидетельствует о неких необратимых изменениях в сперматогенезе или об изменениях, которые требуют специализированной коррекции, например антиоксидантами.

В других исследованиях пациенты с наибольшей потерей веса при соблюдении гипокалорийной диеты имели статистически значимое увеличение сперматозоидов с нормальной морфологией, общего количества сперматозоидов и уменьшения фрагментации ДНК [10, 11]. В некоторых работах при улучшении антропометрических показателей значимо уменьшались уровни маркеров оксидативного стресса: данные показаны в серии клинических случаев, где при уменьшении абдоминального жира улучшались целостность ДНК сперматозоидов и исходы беременности, а также снижалось количество поврежденных белков в результате оксидативного стресса и увеличивался уровень супероксиддисмутазы 2 [13, 25].

Однако в этих работах не применялась фармакотерапия ожирения.

Было бы целесообразным появление других работ на более крупных выборках, которые дополняют наши данные.

Ограничения исследования

Наряду со снижением массы тела благоприятно скажутся на качестве эякулята могли и другие позитивные факторы изменения образа жизни пациентов. Также ограничениями являются: малый размер выборки, отсутствие группы контроля и валидность метода оценки АОА эякулята, так как методика является экспериментальной и требует проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом показателями качества эякулята на фоне терапии ожирения лираглутидом улучшились.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

Участие авторов. Бобков Д.Н. — набор материала, обработка полученных данных, написание статьи; Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, набор материала, редактирование текста статьи; Витязева И.И. — набор материала, 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

1. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Структура патозооспермии у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 32–37. [Rozhivanov RV, Kurbatov DG. The structure of pathozoospermia in young men with post-pubertal visceral obesity and a non-aggravated andrologic anamnesis. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):32–37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017432-37>
2. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(5):593–604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>
3. Faure C, Dupont C, Baraibar MA, et al. In Subfertile Couple, Abdominal Fat Loss in Men Is Associated with Improvement of Sperm Quality and Pregnancy: A Case-Series. *PLoS One*. 2014;9(2):e86300. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086300>
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий 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>
5. Silva PV, Borges C dos S, Rosa J de L, et al. Effects of isolated or combined exposure to sibutramine and rosuvastatin on reproductive parameters of adult male rats. *J Appl Toxicol*. 2020;40(7):947–964. doi: <https://doi.org/10.1002/jat.3955>
6. Саксенда® (Saxenda), инструкция по применению. Доступно по: <http://www.vidal.ru/drugs/saxenda>
7. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Лечение ожирения у взрослых». Доступно по: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_ozhirenie_13_maya_2019-dlya_rassylki.pdf. 2019. [Rossijskaya associaciya endokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii «Lechenie ozhireniya u vzroslykh»*. 2019. Available from: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_ozhirenie_13_maya_2019-dlya_rassylki.pdf (In Russ.)].
8. WHO. 2010 — WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. Fifth edition, 2012.
9. Герасимова Е.Л. Потенциометрия в исследовании антиоксидантной активности биологических объектов. Дис. ... канд. хим. наук. — Казань; 2010. [Gerasimova EL. *Potenciometriya v issledovanii antioksidantnoj aktivnosti biologicheskikh obyekto*. [dissertation]. Kazan; 2010. (In Russ.)].
10. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health*. 2011;8(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-8-24>

11. Mir J, Franken D, Andrabi SW, et al. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. *Andrologia*. 2018;50(4):e12957. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12957>
12. El Bardisi H, Majzoub A, Arafa M, et al. Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(5):606-611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.08.008>
13. Gutiérrez L, García JR, Rincón M de J, et al. Effect of a hypocaloric diet in the oxidative stress in obese subjects without prescription of exercise and antioxidants. *Med Clínica (English Ed)*. 2015;145(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2015.12.043>
14. Бобков Д.Н., Роживанов Р.В., Савельева Л.В. Показатели качества эякулята, ассоциированные со снижением массы тела у молодых бесплодных мужчин с патозооспермией, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 340-345. [Bobkov DN, Rozhivanov RV, Savelyeva LV. Semen quality indicators associated with reduced body weight in young infertile men with pathozoospermia, postpubertal visceral obesity and normal andrological history. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):340-345. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12679>
15. Izzi-Engbeaya C, Jones S, Crustna Y, et al. Effects of Glucagon-like Peptide-1 on the Reproductive Axis in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):1119-1125. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa072>
16. Jensterle M, Podbregar A, Gorican K, et al. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect*. 2019;8(3):195-202. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0514>
17. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение — диагностика и терапевтические подходы // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 29-36. [Gamidov SI, Shatylo TV, Gasanov NG. Male health and obesity — diagnostic and therapeutic approach. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):29-36. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet10314>
18. Salas-Huetos A, Muralidharan J, Galie S, et al. Effect of Nut Consumption on Erectile and Sexual Function in Healthy Males: A Secondary Outcome Analysis of the FERTINUTS Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(6):1372. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11061372>
19. Pereira SC, Crisóstomo L, Sousa M, et al. Metabolic diseases affect male reproduction and induce signatures in gametes that may compromise the offspring health. *Environ Epigenetics*. 2020;6(1):1372. doi: <https://doi.org/10.1093/eep/dvaa019>
20. Giulini S, Sblendorio V, Xella S, et al. Seminal plasma total antioxidant capacity and semen parameters in patients with varicocele. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(5):617-621. doi: [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60004-1](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60004-1)
21. Roychoudhury S, Sharma R, Sikka S, Agarwal A. Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(5):627-635. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0677-5>
22. Subramanian V, Ravichandran A, Thiagarajan N, et al. Seminal reactive oxygen species and total antioxidant capacity: Correlations with sperm parameters and impact on male infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):88-93. doi: <https://doi.org/10.5653/cerm.2018.45.2.88>
23. Venkatesh S, Shamsi MB, Dudeja S, et al. Reactive oxygen species measurement in neat and washed semen: comparative analysis and its significance in male infertility assessment. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(1):121-126. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1645-4>
24. Moein MR, Vahidi S, Ghasemzadeh J, Tabibnejad N. Comparison of reactive oxygen species in neat and washed semen of infertile men. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(5):301-306.
25. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(1):11-21. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13723>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

Бобков Даниил Николаевич [Daniil N. Bobkov, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7145-8954>; eLibrary SPIN: 5311-5050; e-mail: danil-0000@mail.ru

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Ирина Ивановна Витязева [Irina I. Vityazeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-0212>; eLibrary SPIN: 6331-2217; e-mail: vityazeva@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бобков Д.Н., Роживанов Р.В., Витязева И.И. Показатели качества эякулята мужчин с астенозооспермией и астенотератозооспермией на фоне лечения ожирения лираглутидом // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 263-267. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12734>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bobkov DN, Rozhivanov RV, Vityazeva II. Ejaculate quality indicators of men with asthenozoospermia and asthenoteratozoospermia by treatment of obesity with liraglutide. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):263-267. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12734>

ИЗМЕНЕНИЯ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК, УРОВНЯ АНДРОГЕНОВ И ЭСТРОГЕНОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА ПРЕПАРАТАМИ ТЕСТОСТЕРОНА ИЛИ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



© З.Ш. Павлова^{1*}, И.И. Голодников², Я.А. Орлова¹, А.А. Камалов¹

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Обоснование. Использование тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) широко распространено. Несмотря на положительные изменения, такие как увеличение уровня тестостерона, улучшение эректильной функции и рост либидо, возможно развитие негативного проявления — гиперэстрогении. На сегодняшний день отсутствуют исследования, оценивающие распространенность развития гиперэстрогении на фоне ТЗТ.

Цель. Изучить достоверность повышения уровней общего тестостерона и эстрадиола и изменения общего веса, индекса массы тела (ИМТ), длин окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) в зависимости от вида ТЗТ и терапии хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ).

Материалы и методы. Для ретроспективного анализа были отобраны истории болезни пациентов с исходным дефицитом тестостерона и нормальным уровнем эстрадиола, которым была назначена ТЗТ или ХГ-терапия.

Уровни тестостерона, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), вес, ОТ, ОБ, ИМТ в каждой группе оценивали 2 раза — перед назначением лечения и в разные периоды лечения, например, через 3–6–9 и 12 мес. Большинство пациентов имели период контроля данных параметров до назначения ТЗТ или ХГ-терапии и через 6 мес.

Результаты. В исследование было включено 60 историй болезни пациентов с исходным дефицитом тестостерона и нормальным уровнем эстрадиола и избыточной массой тела или ожирением. Повышение уровней общего тестостерона и эстрадиола на фоне ТЗТ в общей выборке составило 109,6 и 111,3% соответственно.

В каждой группе повышение уровней общего тестостерона и эстрадиола было достоверным, $p \leq 0,001$. Уровень общего тестостерона до физиологических значений повысился только во 2-й группе — достигая средне-нормальных, рекомендованных уровней, с $8,7 \pm 0,5$ (2,5) и до 16 ± 2 (10) нмоль/л. Максимальные подъемы общего тестостерона, как и эстрадиола, были отмечены в 1-й группе, с $9,5 \pm 0,72$ (3) до $24,9 \pm 2,7$ нмоль/л (11,62) нмоль/л и с $24,19 \pm 2$ (8,5) до $58,1 \pm 4$ (18,1) нмоль/л соответственно. ТЗТ, как и ХГ-терапия, способствует росту уровня эстрадиола, что было продемонстрировано во всех группах, а не только 1-й группе: во 2-й группе с $28,1 \pm 2,3$ (11,3) до 55 ± 4 (20) нмоль/л и в 3-й группе с $27,1 \pm 2,5$ (10,5) до $55,8 \pm 4,6$ (19,6) нмоль/л. В среднем по всей выборке — с $26,6 \pm 1,32$ (10,2) до $56,2 \pm 2,5$ (19) нмоль/л. Снижение веса на ТЗТ достоверным оказалось только во 2-й группе, причем по всем параметрам — весу, ИМТ, длинам ОТ и ОБ. В 3-й группе также незначительно уменьшились ИМТ, величины ОТ и ОБ. В 1-й группе общий вес незначительно увеличился, при этом ИМТ не изменился, как и величина ОБ, а величина ОТ незначительно уменьшилась.

Заключение. ТЗТ достоверно повышает уровни общего тестостерона и эстрадиола, способствуя нормализации уровня тестостерона, как во 2-й группе, или развитию супрафизиологических уровней общего тестостерона и гиперэстрогении, как в 1-й и 3-й группах. Учитывая, что сформировалось стойкое убеждение, что ТЗТ приводит к значительному снижению веса, наше исследование подтвердило это заявление только во 2-й группе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тестостерон; эстрадиол; вес; половые стероидные гормоны.

CHANGES IN ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS, ANDROGEN AND ESTROGEN LEVELS DURING CORRECTION OF MALE HYPOGONADISM WITH TESTOSTERONE OR HCG: RESULTS OF A RETROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

© Zukhra Sh. Pavlova^{1*}, Ivan I. Golodnikov², Yana A. Orlova¹, Armais A. Kamalov¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

BACKGROUND: The use of testosterone replacement therapy (TRT) is widespread. Despite the positive changes, such as: an increase in testosterone levels, an improvement in erectile function and an increase in libido, it is possible to develop a negative manifestation — hyperestrogenism. To date, there are no studies assessing the prevalence of hyperestrogenism in the presence of TRT.

AIM: To study the reliability of an increase in total testosterone and estradiol levels and changes in total weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC) and hips (OB), depending on the type of TRT and hCG therapy.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: For retrospective analysis, the medical records of patients with baseline testosterone deficiency and normal estradiol levels, who were prescribed TRT or hCG therapy, were selected. The patients were divided into 3 groups depending on the form of TRT and hCG therapy. The level of testosterone, estradiol, sex hormone binding globulin (SHBG), weight, OT, OB, BMI in each group was assessed 2 times — before the appointment of treatment and at different periods of treatment, for example, after 3–6–9 and 12 months. Most of the patients had a period of monitoring these parameters before the appointment of TRT or hCG therapy and after 6 months.

RESULTS: The increase in the levels of total testosterone and estradiol against the background of TRT in the total sample was 109.6% and 111.3%, respectively. In each group, increases in total testosterone and estradiol levels were significant, $p \leq 0.001$. The level of total testosterone to physiological values increased only in the 2-nd group — reaching the average-normal, recommended levels, from 8.7 ± 0.5 (2.5) to 16 ± 2 (10). The maximum rises in total testosterone, as well as estradiol, were noted in the 1st group, from 9.5 ± 0.72 nmol / L (3) to 24.9 ± 2.7 nmol / L (11.62) and with 24.19 ± 2 (8.5) to 58.1 ± 4 (18.1), respectively. TRT, like hCG therapy, promotes an increase in the level of estradiol, which was demonstrated in all groups, and not only in group 1-st: in group 2-nd from 28.1 ± 2.3 (11.3) to 55 ± 4 (20) and in the 3-rd group from 27.1 ± 2.5 (10.5) to 55.8 ± 4.6 (19.6). On average for the entire sample, from 26.6 ± 1.32 (10.2) to 56.2 ± 2.5 (19). Weight loss on TRT was significant only in the 2-nd group, and in all parameters — weight, BMI, waist and hip circumference. In the 3-rd group, BMI, WC and OB values also slightly decreased. In the 1-st group, the total weight slightly increased, while the BMI did not change, as did the OB value, and the OT value decreased slightly.

CONCLUSION: TRT significantly increases the levels of total testosterone and estradiol, contributing to the normalization of testosterone levels, as in the 2-nd group, or the development of supraphysiological levels of total testosterone and hypere-strogenism, as in the 1st and 3-rd groups. Given that there is a strong belief that TRT leads to significant weight loss, our study confirmed this statement only in the 2-nd group.

KEYWORDS: testosterone; estradiol; weight; sex steroid hormones.

ОБОСНОВАНИЕ

Медицинский прогресс позволил человеку доживать до периода, когда его эндокринные железы, в том числе и половые, истощаются, например, с последующим развитием дефицита общего тестостерона у мужчин. Количество мужчин, достигших возраста старше 85 лет, за последний век стало в 31 раз больше [1]. Но нынешний тренд — это дефицит общего тестостерона у достаточно молодых мужчин и снижение среднего уровня тестостерона у молодых мужчин в сравнении с предыдущими годами, примерно с 18,5 нмоль/л до 14,5 нмоль/л [2, 3]. Напомним, что «пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови (уровень 2b, степень A)» [4, 5].

В течение последних 5 десятилетий прогрессивно распространяется ожирение [6]. Именно оно зачастую и сопровождается молодых и мужчин среднего возраста с андрогенным дефицитом и является патогенетической основой для его развития. Выраженно разнятся эпидемиологические данные относительно андрогенного дефицита. По данным одних авторов, распространенность дефицита тестостерона среди мужчин европейцев и американцев, среднего и пожилого возраста варьировала от 2,1% до 12,8%, увеличиваясь у мужчин с избыточной массой тела или ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2) и другими сопутствующими заболеваниями [7]. Вариативность распространенности дефицита тестостерона от 10 до 40% у мужчин старше 45 лет, по данным российских ученых, вызывает большой интерес и желание получить более точные данные [8]. Результаты Балтиморского исследования старения мужчин показывают, что каждый десяток лет увеличивается количество мужчин с андрогенным дефицитом, начиная от 20% среди мужчин старше 60 и заканчивая 50% среди мужчин старше 80 лет [9–12].

Carruthers M., назвав адипоцит «осью зла», обосновал развитие метаболического синдрома, СД2, андрогенного

дефицита и прочих коморбидных ожирению состояний изначальным развитием воспаления в избыточно развитой жировой ткани [13]. В 2010 г. Всемирным эндокринологическим обществом и в 2013 г. МЗ РФ были даны рекомендации о необходимости контроля общего тестостерона у пациентов с ожирением и СД2, что повышает частоту выявления андрогенного дефицита, соответственно, компенсацию этого дефицита и эффективность проводимого лечения в целом [14–23]. Именно от воспаления жировой ткани у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, активизации в этих условиях фермента ароматазы и проистекает замаскированный под абсолютный андрогенный дефицит процесс избыточной конвертации тестостерона в эстрадиол [24–27]. Так как определение эстрадиола не рекомендовано, то, не имея объективной информации по распространенности гиперэстрогении, ее как бы не существует, и никто не может оценить ее наличия и масштабов. Однако проблема гиперэстрогении очень актуальна во всем мире, и одна из последних работ, опубликованная в мае 2020 г., в полной мере отражает высокий интерес специалистов, использующих тестостеронзаместительную терапию (ТЗТ) [28].

Актуальность нашей работы заключается в том, что сегодня практически нет эпидемиологических данных о выраженности гиперэстрогении у мужчин с нарушенным составом тела на фоне ТЗТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью ретроспективного одноцентрового когортного исследования (анализа медицинской документации пациентов с исходным дефицитом тестостерона и использованием у них ТЗТ и ХГ-терапии) являлось изучение достоверности повышения уровней общего тестостерона и эстрадиола, изменения общего веса, индекса массы тела (ИМТ), длин окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) на фоне ТЗТ в зависимости от вида ТЗТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Работа выполнена на базе Университетской клиники МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Время исследования. Были отобраны истории болезней пациентов, проходивших лечение в период с февраля 2015 по апрель 2020 гг. Данные каждого конкретного пациента оценивались за период лечения в полгода от начала использования ТЗТ или хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция.

Критерии включения: мужской пол, возраст от 18 лет и до 75 лет включительно, исходный дефицит тестостерона, нормальный уровень эстрадиола, с избыточной массой тела или ожирением.

Критерии исключения: в исследование не включали пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, с тяжелым течением СД2 в стадии декомпенсации, с кризовым течением гипертонической болезни, в возрасте до 18 лет, дефицитом массы тела, с повышенными или пониженными уровнями лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), гиперпролактинемией (пролактин выше 475 мМЕ/л), повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ), более 4 мМЕ/мл.

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

Выборка была создана произвольным образом, исходя из необходимости наличия полноты исходных данных в историях болезни.

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное одновыборочное исследование.

Методы

Эндокринные и патологии внутренних органов мы могли определить и в последующем исключить таких пациентов из анализа по имеющимся в их историях болезни результатам обследования. Например, при повышенном уровне ТТГ или повышенных печеночных трансаминазах, имеющихся УЗ-исследованиях мы делали соответствующие выводы и обозначали это в критериях исключения.

Пациенты были разделены на группы по используемому препарату тестостерона, а именно:

- 1-я группа — пациенты, которым производили внутримышечные инъекции тестостерона ундеканата 25% (1000 мг в 4 мл масляного раствора, в среднем 1 раз в 8–10 недель);
- 2-я группа — пациенты, которым назначили 1% гель 5 мл, содержащий тестостерон (50 мг тестостерона, 1 раз в день);
- 3-я группа — пациенты, которым производили внутримышечные инъекции хорионического гонадотропина человека в форме лиофилизата или готового раствора (в среднем 2000 МЕ, 2 раза в неделю).

Использование тех или иных форм тестостерона, как мы предполагаем, не основывалось на финансовых возможностях пациентов, в том числе и потому, что средняя стоимость в пересчете на стоимость одного дня тестостерона ундеканата и гелевой формы тестостерона примерно одинаковая. Выяснить все детали, используя ретроспективно данные историй болезни, не всегда представляется возможным, но при подборе пациентов учитывалась сравнимость их исходных состояний. Выбор в пользу ХГЧ, как и должно, производился у пациентов с репродуктивными планами в ближайшей перспективе, что всегда выясняется до начала лечения пациентов с гипогонадизмом.

Уровень тестостерона, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), вес, ОТ, ОБ, ИМТ в каждой группе оценивали 2 раза — перед назначением лечения и в разные периоды лечения, например, через 3–6–9 и 12 мес. Большинство пациентов имели период контроля данных параметров до назначения ТЗТ или ХГ-терапии и через 6 мес.

Для определения тех или иных параметров в сыворотке крови использовались следующие лабораторные методы.

Эстрадиол определяли автоматизированным способом при помощи хемилюминесцентного анализа и реагента Access Sensitive Estradiol на аппарате Beckman Coulter UniCell Dxl 800. Использовалась сыворотка крови.

ГСПГ (SHBG) определяли автоматическим образом на аппарате Beckman Coulter UniCell Dxl 800 с использованием реагента Access SHBG, с использованием хемилюминесцентного анализа. Использовалась сыворотка крови.

Тестостерон определяли автоматизированной системой аппарата Beckman Coulter UniCell Dxl 800 методом хемилюминесцентного анализа Access Testosterone, Total, с использованием реагента Beckman Coulter UniCell Dxl 800. Использовалась сыворотка крови.

Клинический осмотр и оценка антропометрических параметров.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, жалоб, физикальный осмотр, оценку физического и полового развития. Оценка физического развития осуществлялась на основании антропометрических показателей — роста и массы тела. Рост измерялся при помощи механического ростомера (Harpenter stadiometer, Holtain Ltd, UK) с точностью до 1 мм. Масса тела измерялась на электронных напольных весах.

Измерение ОТ производится на середине расстояния между краем последнего ребра и гребнем подвздошной кости (crista iliaca), в положении стоя в конце выдоха, с использованием специальной сантиметровой ленты с регулятором натяжения. ОБ — окружность бедер определяется наложением сантиметровой ленты на наиболее выступающие назад точки ягодичной области, а сбоку и впереди лента располагается строго горизонтально. Определение соотношения ОТ к ОБ или индекса талия/бедро (аббревиатуры СТБ, ИТБ или WHR — от англ. waist-hip-ratio) определяется простым делением значения ОТ на ОБ.

При использовании ТЗТ большинством научных школ рекомендовано облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления сывороточных уровней тестостерона до нормальных физиологических значений, на уровне 14–17,5 нмоль/л [4,29–30]. Превышение этих значений

рассматривается как супрафизиологические концентрации тестостерона. Каждая лаборатория устанавливает свои пороговые значения, но ученые, как и клиницисты, ориентируются на экспертное мнение мировых школ.

К сожалению, нет единого мнения по поводу референсных значений эстрадиола в крови у мужчин. Американская авторитетная клиника Mayo Clinic рекомендует пороговое значение от 10 до 40 пг/мл [31]. В европейских странах пороговым уровнем эстрадиола у мужчин принято считать от 12 до 37,4 пг/мл [32]. В Индии и странах Юго-Восточной Азии эти цифры иные — от 11,6 до 41,2 [33]. В нашей стране, так же как и во всем мире, нет единого диапазона, и от лаборатории к лаборатории можно встретить существенно отличающиеся значения. Наиболее распространенным значением в референсных диапазонах для эстрадиола у мужчин является показатель <47 пг/мл, или в среднем 40–161 пмоль/л. Мы проводили расчеты исходя из двух значений — среднего и наиболее высокого, 11,6–41,2 и <47 пг/мл соответственно.

Статистический анализ

Для каждой характеристики и критерия были определены следующие статистические параметры: среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка. Для проверки

распределений на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова–Смирнова, уровень значимости — 0,05. Для проверки различия значений выборок использовался критерий Вилкоксона, уровень значимости — 0,05. Расчет производили в программе IBM SPSS 23.0

Этическая экспертиза

Исследование одобрено ЛЭК МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, прошедшего 20 сентября 2021 г., протокол под номером 6/21.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в анализ вошли 60 пациентов, которые были разделены на 3 группы по используемому препарату тестостерона, а именно:

- 1-я группа — 18 человек;
- 2-я группа — 24 человека;
- 3-я группа — 18 человек.

Забегая вперед, демонстрируем повышение уровней тестостерона и эстрадиола на фоне ТЗТ в общей выборке, которое составило 109,6% и 111,3% соответственно от исходного уровня. Общая характеристика всех пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-антропометрические данные пациентов, вошедших в ретроспективный анализ исследования.

Группа	Тестостерона ундеканат 25% (18 человек)	Гель тестостерона 1% 50 мг (24 человека)	ХГЧ (2000 МЕ 2 раза в неделю) (18 человек)	Вся выборка (всего 60 человек)
Возраст, лет	52±2,3 (10)	51±2,6 (13)	47±3 (12)	49±1,5 (11,8)
Рост, см	179±1,3 (5,4)	177±1,3 (6,3)	183±1,5 (6,5)	179,3±0,8 (6,5)
Вес 1 (до терапии), кг	95,1±1,3 (5,4)	102,8±4,2 (20,7)	96,5±3,2 (13,6)	98,6±2,3 (18)
Вес 2 (после терапии), кг	95,2±4,4 (19)	99,5±3,6 (18)*	95,7±3 (13)	97,1±2,1 (16,6)
ИМТ 1 (до терапии), кг/м ²	28,35 (25,38; 32,5)	32,6 (27; 39,5)	28,85 (26,5; 32,1)	28,9 (26,65; 32,8)
ИМТ 2 (после терапии), кг/м ²	28,1 (26; 31,5)	31,9 (27,1; 37,85)*	28,4 (26,8; 31,33)	29,55 (26,9; 32,8)
ОТ 1, см (до терапии), см	99,6±2,8 (12)	107,5±3 (14,6)	95,7±2,2 (9,3)	101,6±1,7 (13,3)
ОТ 2, см (после терапии), см	99,4±3,1 (13)	103±2,5 (12,4)*	94,5±2 (8,4)	99,4±1,5 (12)
ОБ 1, см (до терапии), см	101,8±2,2 (9,3)	108,4±2,2 (11)	103,9±1,8 (7,5)	105±1,3 (9,8)
ОБ 2, см (после терапии), см	101,8±2 (8,5)	106±1,5 (7,6)*	102,3±1,5 (6,1)	103,9±1 (7,6)
T1 (исходный уровень тестостерона), нмоль/л	9,5±0,72 (3)	8,7±0,5 (2,5)	9,96±0,5 (2,1)	9,4±0,3 (2,6)
T2 (уровень тестостерона на фоне ТЗТ), нмоль/л	24,9±2,7 (11,62)*	16±2 (10)*	19,5±2,5 (11)*	19,7±1,4 (11,2)
E1 (исходный уровень эстрадиола), пг/мл	23,05 (20,03; 29,1)	26,4 (20; 34,93)	26 (20,78; 31,6)	24 (20,33; 32)
E2 (уровень эстрадиола на фоне ТЗТ), пг/мл	51,58 (45,48; 66,05)*	54,27 (43,65; 65,93)*	50 (44,6; 65,3)*	51,2 (44,8; 65,23)
ГСПГ 1 (исходный уровень ГСПГ), нмоль/л	28±2,7 (11,5)	26,4±2,3 (11)	29,5±3,7 (15,6)	27,8±1,6 (12,6)
ГСПГ 2 (уровень ГСПГ на фоне ТЗТ), нмоль/л	36,4±3,7 (15,8)*	30,7±2,8 (14)*	31,4±3,6 (15,4)	32,6±2 (15)

Примечание. ТЗТ — тестостеронзаместительная терапия; ИМТ — индекс массы тела, кг/м²; ОТ1 — величина окружности талии до ТЗТ; ОТ2 — величина окружности талии после ТЗТ; ОБ1 — величина окружности талии до ТЗТ; ОБ2 — величина окружности талии после ТЗТ; T1 — уровень общего тестостерона до ТЗТ; T2 — уровень общего тестостерона после ТЗТ; E1 — уровень общего эстрадиола до ТЗТ; E2 — уровень общего эстрадиола после ТЗТ; ГСПГ 1 — глобулин, связывающий половые гормоны до ТЗТ; ГСПГ2 — глобулин, связывающий половые гормоны после ТЗТ.

*разница достоверна, $p < 0,05$. Значения указаны согласно следующему формату — среднее ± стандартная ошибка (стандартное отклонение) (для параметров, распределенных нормально) или медианы и 25% и 75% процентиля (для параметров, распределенных ненормально).

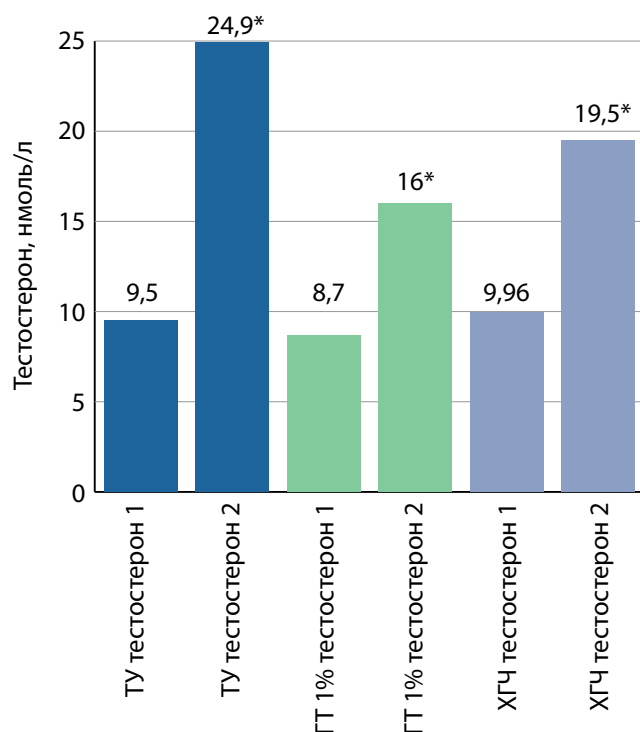


Рисунок 1. Уровень тестостерона до и на фоне тестостеронзаместительной терапии, в 1-й (ТУ), во 2-й (ГТ) и в 3-й (ХГЧ) группах. Данные представлены в виде средних значений в полученных группах. На рисунках 1–7: ТУ — тестостерона ундеcanoат; ГТ — гель тестостерона; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека. Использован статистический метод – критерий Вилкоксона; уровень статистической значимости 0,05, звездочкой помечены статистически значимые различия.

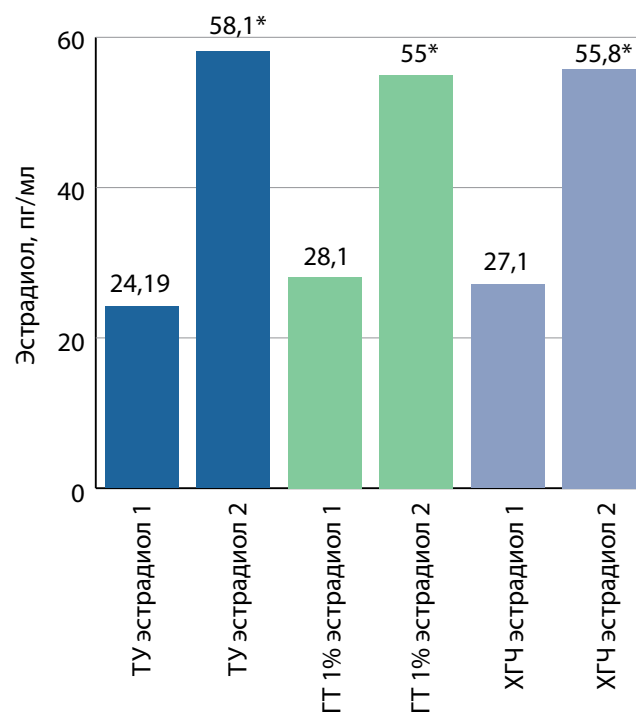


Рисунок 2. Уровень эстрадиола до и на фоне тестостеронзаместительной терапии, в 1-й (ТУ), во 2-й (ГТ) и в 3-й (ХГЧ) группах. Данные представлены в виде средних значений в полученных группах.

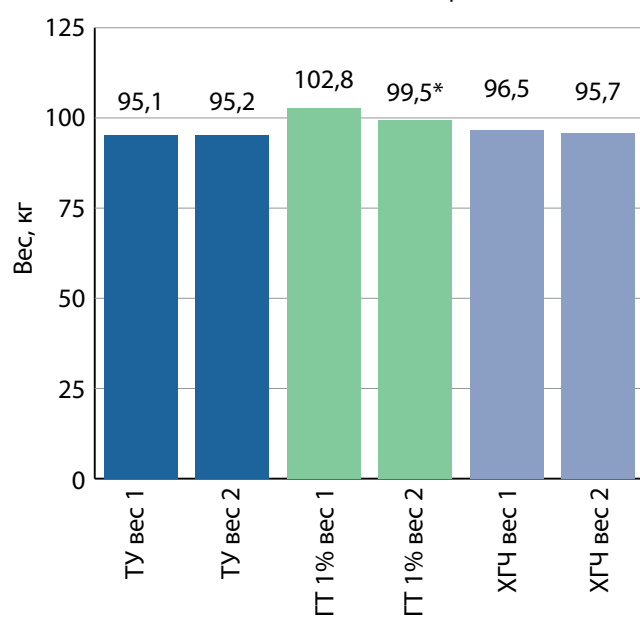


Рисунок 3. Изменение веса в кг на фоне тестостеронзаместительной терапии, в 1-й (ТУ), во 2-й (ГТ) и в 3-й (ХГЧ) группах. Данные представлены в виде средних значений в полученных группах.

В каждой группе повышение уровней общего тестостерона и эстрадиола было достоверным (рис. 1, 2). Минимально уровень тестостерона повысился во 2-й группе. Максимальные подъемы тестостерона, как и эстрадиола, были отмечены в 1-й группе, при том, что минимальное значение исходного уровня эстрадиола было именно в этой группе.

Снижение общего веса на ТЗТ достоверным оказалось только во 2-й группе, причем по всем изу-

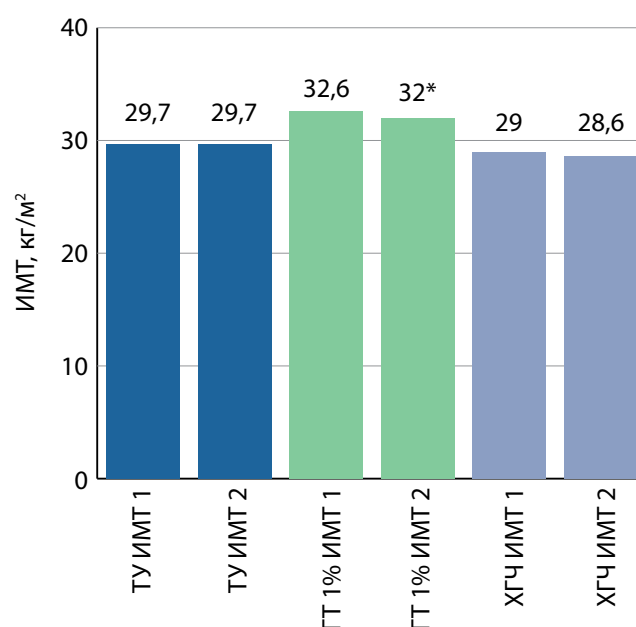


Рисунок 4. Изменение индекса массы тела, кг/м², на фоне тестостеронзаместительной терапии, в 1-й (ТУ), во 2-й (ГТ) и в 3-й (ХГЧ) группах. Данные представлены в виде средних значений в полученных группах.

ченным параметрам: общему весу, ИМТ, величинам ОТ и ОБ (рис. 3, 4, 5, 6). Также произошло повышение уровня ГСПГ во всех исследуемых группах, но достоверным оно оказалось только в 1-й и во 2-й группах (рис. 7).

Нежелательные явления зафиксированы не были. Мы не нашли их отражения ни в опросе пациентов при проведении контрольных приемов, ни в результатах контрольных лабораторных данных.

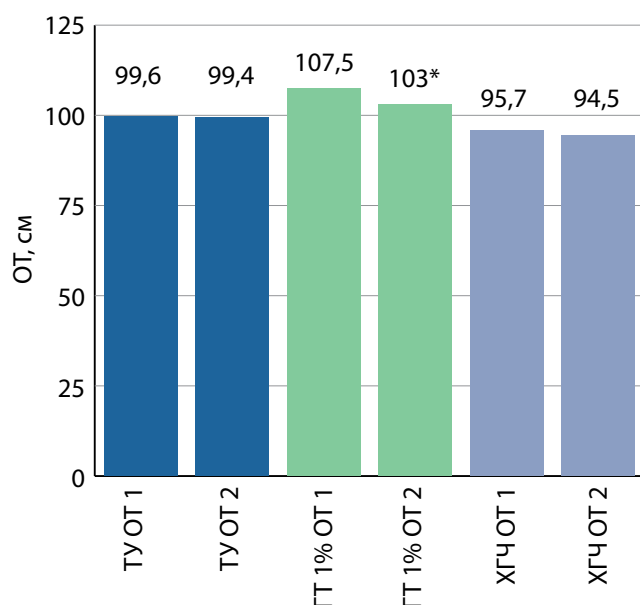


Рисунок 5. Изменение окружности талии, см, на фоне тестостеронзаместительной терапии, в 1-й (ТУ), во 2-й (ГТ) и в 3-й (ХГЧ) группах. Данные представлены в виде средних значений в полученных группах.

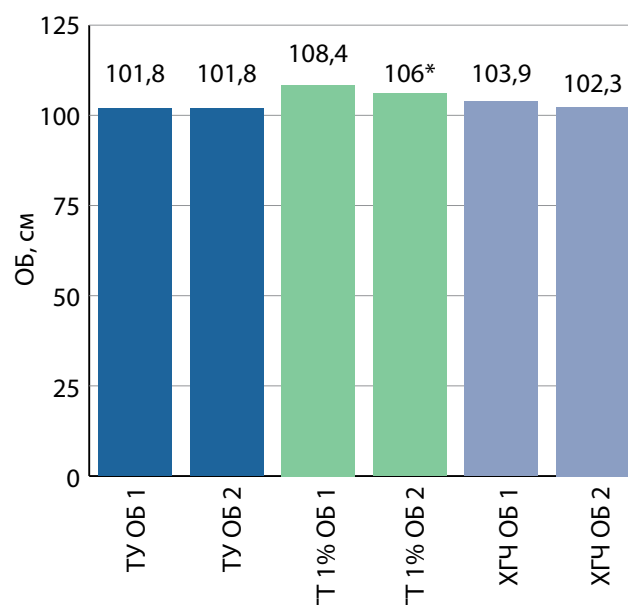


Рисунок 6. Изменение окружности бедер, см, на фоне тестостеронзаместительной терапии, в 1-й (ТУ), во 2-й (ГТ) и в 3-й (ХГЧ) группах. Данные представлены в виде средних значений в полученных группах.

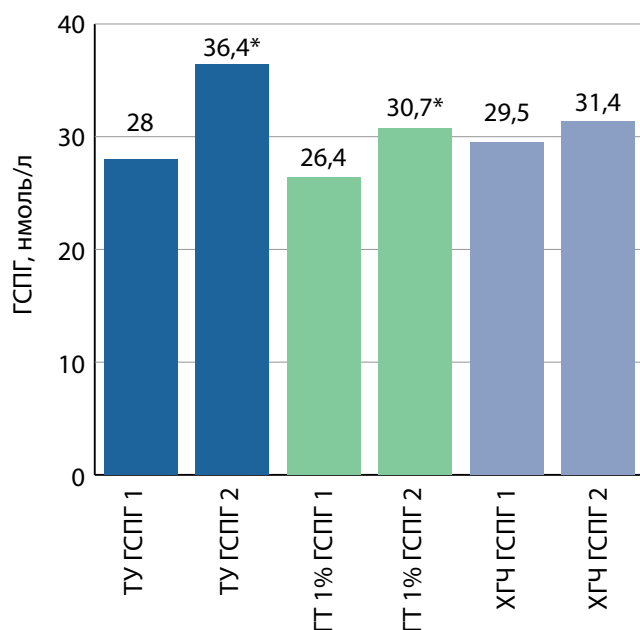


Рисунок 7. Изменение уровней глобулина, связывающего половые гормоны, на фоне тестостеронзаместительной терапии, в 1-й (ТУ), во 2-й (ГТ) и в 3-й (ХГЧ) группах. Данные представлены в виде средних значений в полученных группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Формируя выборочную совокупность, мы старались учесть особенности генеральной выборки, а именно мужчин с аналогичным возрастом и весом как базовыми пунктами для нашего исследования. Исследование проводилось на базе федерального учреждения (клиники), закрепленного и входящего в состав научно-образовательного кластера, соответственно, практически у всех пациентов (точные данные не собирались) имеется высшее образование и профессиональная реализация. Данный факт, теоретически, влияет на лучшую приверженность к терапии, чем в генеральной совокупности,

тем самым моделируя идеальные условия, когда пациент не пропускает дни использования лекарственного средства и не нарушает режим дозирования.

Сопоставление с другими публикациями

Тема гиперэстрогении у мужчин становится актуальнее год от года, в том числе и в связи с растущим количеством исследований, содержащих противоречивые данные в отношении положительных или отрицательных последствий для мужчин [32–34]. При противоречивости одних данных другие данные, такие как распространенность гиперэстрогении у мужчин или повышение уровней общего тестостерона и эстрадиола на фоне ТЗТ, практически отсутствуют. Именно поэтому и возникла потребность в исследовании, которое было нами проведено. Полученные нами результаты показали, что ТЗТ в любых ее формах достоверно повышает уровень эстрадиола, до 111,3% в общей выборке по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, в двух группах, в 1-й и в 3-й, достигались супрафизиологические уровни общего тестостерона до 109,6% в общей выборке. Во 2-й группе уровень тестостерона также повышался достоверно, но оставался в пределах нормальных рекомендованных значений. Несмотря на то что сформировалось стойкое убеждение, что ТЗТ приводит к значительному снижению веса, наше исследование подтвердило это явление только во 2-й группе.

Мы не можем оценить долгосрочные эффекты гиперэстрогении у этих пациентов, так как это ретроспективный анализ. Но полученные данные демонстрируют достоверное развитие гиперэстрогении и должны подстегнуть интерес ученых и клиницистов к этой теме.

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость данного исследования заключается в том, что полученные данные демонстрируют положительные и отрицательные эффекты разных вариантов ТЗТ и ХГ-терапии, которые не представлены

широко в мировой литературе, и это может способствовать более оправданному и индивидуально обоснованному выбору тактики лечения клиницистами.

Ограничения исследования

Мы проводили ретроспективный анализ медицинских документов только одного учреждения. Также ограничением нашей работы является относительно небольшой размер выборки.

Направления дальнейших исследований

Выявленные нами тенденции требуют дальнейшего изучения в проспективном, желательно мультицентровом исследовании на значительно большем количестве участников и с большим периодом наблюдения для получения максимально объективных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТЗТ ожидаемо повышает уровни общего тестостерона во всех группах. В зависимости от формы препарата эти уровни будут существенно отличаться: максимально уровень тестостерона повышался в 1-й группе — с $9,5 \pm 0,72$ нмоль/л (3) до $24,9 \pm 2,7$ нмоль/л (11,62), до супрафизиологических значений, минимальное повышение отмечено во 2-й группе (с $8,7 \pm 0,5$ (2,5) и до 16 ± 2 (10) нмоль/л), до средне-нормальных значений. В среднем по выборке — с $9,4 \pm 0,3$ (2,6) до $19,7 \pm 1,4$ (11,2) нмоль/л. Повышение уровня общего тестостерона сопровождается и ростом уровня эстрадиола, что было продемонстрировано во всех группах ТЗТ: в 1-й группе с $24,19 \pm 2$ (8,5) до $58,1 \pm 4$ (18,1) нмоль/л, во 2-й группе — с $28,1 \pm 2,3$ (11,3) до 55 ± 4 (20) нмоль/л и в 3-й группе — с $27,1 \pm 2,5$ (10,5) до $55,8 \pm 4,6$ (19,6) нмоль/л. В среднем по всей выборке — с $26,6 \pm 1,32$ (10,2) до $56,2 \pm 2,5$ (19) нмоль/л. Максимально выражено

уровень эстрадиола ожидаемо повышался в 1-й группе, так как именно в этой группе были достигнуты максимальные уровни супрафизиологических значений общего тестостерона, при том, что исходный уровень эстрадиола был минимальным в этой группе. Существующее мнение о том, что более высокие уровни общего тестостерона способствуют более выраженному улучшению состава тела, не нашло подтверждения в нашем исследовании. Достоверным улучшением состава тела оказалось только во 2-й группе, причем по всем контролируемым параметрам, а именно: общему весу, ИМТ, величинам ОТ и ОБ. В 3-й группе также незначительно уменьшился ИМТ, величины ОТ и ОБ. В 1-й группе общий вес незначительно увеличился, при этом ИМТ не изменился, как и величина ОБ, а величина ОТ незначительно уменьшилась.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова «Разработка, апробация и внедрение методов профилактики, диагностики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний» (регистрационный номер: 121061800145-1).

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

Участие авторов. Павлова З.Ш. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Голодников И.И. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Орлова Я.А. — разработка концепции исследования, внесение существенной правки в текст 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. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы — новые возможности // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2017. — №2. — С. 55-65. [Ametov AS, Pashkova EYu. Evolution of testosterone replacement therapy. New forms — new possibilities. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2017;(2):55-65. (In Russ.)].
2. Peterson MD, Belakovskiy A, McGrath R, Yarrow JF. Testosterone Deficiency, Weakness, and Multimorbidity in Men. *Sci Rep*. 2018;8(1):5897. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24347-6>
3. Travison T, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the USA and Europe. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017;102:1161–1173. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2935>.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 83-92. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):83-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>.
5. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. *EAU 2014 guideline on male hypogonadism*. European Association of Urology; 2014. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/16_Male_Hypogonadism_LR%20ll.pdf [cited 8 Dec 2014].
6. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19-2 million participants. *The Lancet*. 2016. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X).
7. Zarotsky V, Huang M-Y, Carman W, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Nongenetic Forms of Hypogonadism in Adult Males. *Journal of Hormones*. 2014;214:1-17. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/190347>.
8. Галимов Ш.Н., Божедомов В.А., Галимова Э.Ф., и др. Мужское бесплодие. Молекулярные и иммунологические аспекты. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Galimov ShN, Bozhedomov VA, Galimova EF, et al. *Muzhskoe besplodie. Molekulyarnye i immunologicheskie aspekty*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)].
9. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2015. — Т. 16. — №1 — С. 95-101. [Pashkova EYu, Rozhdestvenskaya OA. Late-onset hypogonadism: etiology, clinical features, diagnostics, treatment. *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):95-101. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-95-101>
10. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):589-598. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
11. Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: A rational idea whose time has not yet come. *J Androl*. 2001;22(5):718-731. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2001.tb02570.x>

12. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(2):724-731. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>
13. Carruthers M, Trinick TR, Jankowska E, et al. Are the adverse effects of glitazones linked to induced testosterone deficiency? *Cardiovascular diabetology*. 2008;7:30. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-30>
14. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., и др. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №3. — С. 39-42. [Savelieva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, et al. Normogonadotropic hypogonadism in obese men. *Obesity and Metabolism*. 2009;6(3):39-42. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243>
15. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes care*. 2004;27(5):1036-1041. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1036>
16. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(4):1396-1404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184>
17. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(16):1674-1681. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.019>
18. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(6):2536-2559. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
19. Traish AM, Saad F, Guay A. The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. *Journal of Andrology*. 2009;30(1):23-32. doi: <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.005751>
20. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Low Testosterone Levels Are Common and Associated with Insulin Resistance in Men with Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1834-1840. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2177>
21. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, et al. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU international*. 2005;96(6):867-870. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05728.x>
22. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5462-5468. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0804>
23. Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(11):1288-1299. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
24. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, et al. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human reproduction update*. 2010;16(3):293-311. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp047>
25. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased Estrogen Production in Obese Men*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(4):633-638. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-4-633>
26. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(3):419-421
27. Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(12):2597-2605
28. Butaney M, Thirumavalavan N, Balasubramanian A, et al. Treatment of Estrogen Levels in the Management of Hypogonadism: An Anonymous Survey of ISSM Members. *Urology*. 2020;139:104-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2020.01.032>
29. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536-2559. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
30. Alvaro M., Bebb RA, Manjo P. et al, Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ*; 2015;187(18):1369-1377. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.150033>
31. Estradiol, serum; Available from: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/81816>. [cited 03.10.2020]
32. Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *Jama*. 2009;301(18):1892-1901. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.639>
33. Basu A, Seth S, Arora K, et al. Evaluating estradiol levels in male patients with colorectal carcinoma. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(1):8-10. doi: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/10508.5397>
34. Rubinow KB. Estrogens and Body Weight Regulation in Men. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;1043:285-313. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_14

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Павлова Зухра Шариповна, к.м.н. [Zukhra Sh. Pavlova, MD, PhD]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1 [address: 1 Leninskie gory street, 119991, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7954-0437>; eLibrary SPIN: 9329-7628; e-mail: zukhra73@gmail.com

Голодников Иван Иванович, ординатор [Ivan I. Golodnikov, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; eLibrary SPIN: 3213-0916; e-mail: golodnikov@yahoo.com

Орлова Яна Артуровна, д.м.н. [Yana A. Orlova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>; eLibrary SPIN: 3153-8373; e-mail: 5163002@bk.ru

Камалов Армаис Альбертович, д.м.н., профессор [Armais A. Kamalov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>; eLibrary SPIN: 6609-5468; e-mail: priemnaya@mc.msu.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. Изменения антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или хорионического гонадотропина: результаты ретроспективного сравнительного исследования // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 268-275. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12733>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pavlova ZS, Golodnikov II, Orlova YA, Kamalov AA. Changes in anthropometric characteristics, androgen and estrogen levels during correction of male hypogonadism with testosterone or hCG: results of a retrospective comparative study. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):268-275. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12733>

ЭТАПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ГИПОПАРАТИРЕОЗЕ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ



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

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Идиопатический гипопаратиреоз — редкое эндокринное заболевание, устанавливаемое при исключении всех возможных причин развития гипопаратиреоза.

На сегодняшний день данные о распространенности идиопатического гипопаратиреоза ограничиваются рядом локальных исследований среди населения отдельных стран. Разнообразие клинических проявлений гипопаратиреоза, схожесть с проявлениями ряда других патологий, в частности, эпилепсии, значимо удлиняют путь пациента до постановки правильного диагноза и назначения патогенетической терапии.

Учитывая осведомленность клиницистов различного профиля о хирургическом гипопаратиреозе и редкость идиопатической формы в клинической практике, становится понятным, что отсутствие хирургического вмешательства на органах шеи в анамнезе практически исключает гипопаратиреоз из дифференциального поиска.

При подтверждении гипопаратиреоза нехирургической этиологии необходимо применение всех известных на сегодняшний день диагностических ресурсов для уточнения этиологии заболевания.

В статье представлена серия клинических случаев, отражающих сложность диагностики и особенности течения идиопатического гипопаратиреоза. Рассмотрены имеющиеся в настоящее время методы диагностики, в частности, определение уровня интерферона-омега при подозрении на аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа как наиболее распространенную причину нехирургического гипопаратиреоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: идиопатический гипопаратиреоз; аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа; послеоперационный гипопаратиреоз; дифференциальная диагностика.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM: A CASE SERIES

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

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Idiopathic hypoparathyroidism is a rare endocrine disease diagnosed when all possible causes of hypoparathyroidism are excluded.

Data on the prevalence of idiopathic hypoparathyroidism is limited, there are several local studies in some countries. The variety and non-specificity of the hypoparathyroidism symptoms, similarity to other diseases (eg. epilepsy), causes the misdiagnosis and delay in pathogenetic therapy.

Idiopathic hypoparathyroidism is rare. Therefore, the absence of neck surgery in the anamnesis practically excludes hypoparathyroidism from the diagnostic search. Moreover, it is necessary to rule out all known causes of decreased PTH hypoparathyroidism to determine the form of non-surgical hypoparathyroidism.

We present a case series of idiopathic hypoparathyroidism, which demonstrates the difficulty in diagnosis, and the clinical features of the disease. The article covers also the problem of modern diagnostic approaches including the determination of the interferon-omega for patients with suspected autoimmune polyglandular syndrome type 1 as the most common cause of nonsurgical hypoparathyroidism.

KEYWORDS: idiopathic hypoparathyroidism; autoimmune polyglandular syndrome type 1; postsurgical hypoparathyroidism; differential diagnostics.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипопаратиреоз представляет собой редкое эндокринное заболевание, характеризующееся недостаточностью паратиреоидного гормона (ПТГ) и нарушением фосфорно-кальциевого обмена с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии. Распространенность в общей популяции составляет порядка 0,2–0,3% [1]. Среди основных форм заболевания первое место (около 75% случаев) занимает послеоперационный гипопаратиреоз, возника-

ющий после хирургических вмешательств на органах шеи. Оставшиеся 25% приходятся на иные формы [2], при этом истинная распространенность нехирургического гипопаратиреоза остается неизвестной. Информация ограничивается результатами немногочисленных исследований, проведенных в ряде стран с включением различных этнических групп. Так, распространенность нехирургического гипопаратиреоза в Японии составляет 0,7 на 100 000 человек, в Корее — 1,1 на 100 000, в Дании — 2,3 на 100 000, в США — 4,8 на 100 000 [3].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



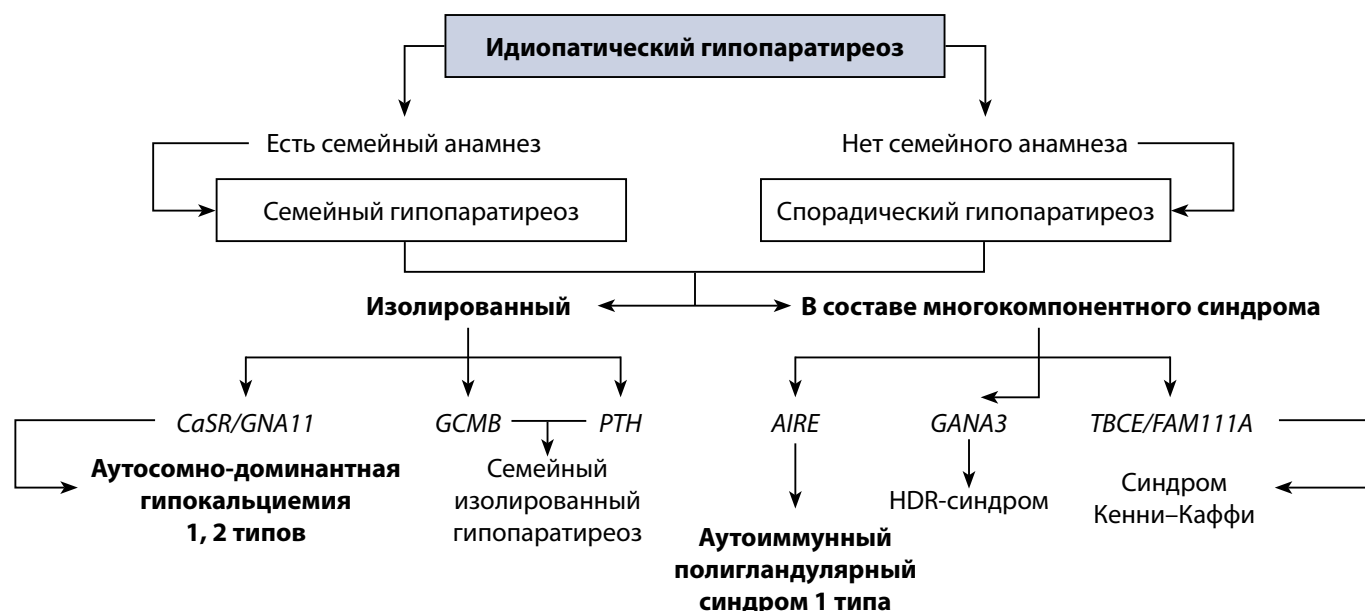


Рисунок 1. Диагностический поиск при идиопатическом гипопаратиреозе [4].

Нехирургический гипопаратиреоз, как правило, ассоциирован с аутоиммунными или генетическими причинами (рис. 1) [4]. Аутоиммунный гипопаратиреоз в основном развивается в составе аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа (АПС 1 типа) [5, 6]. Среди наиболее частых генетических причин заболевания также можно выделить аутосомно-доминантную гипокальциемию, вызванную активирующей мутацией в гене кальций-чувствительного рецептора (CASR) [7].

Диагноз идиопатического гипопаратиреоза устанавливается после исключения основных причин развития заболевания, в том числе с помощью медико-генетического консультирования. По данным ряда авторов, распространенность идиопатического гипопаратиреоза составляет от 5,5–9 случаев на 1 млн человек [8–12]. По результатам эпидемиологического исследования норвежской популяции, около трети случаев нехирургического гипопаратиреоза остаются идиопатическими [3], а в Дании и Корее их частота может достигать 47 и 95,9% соответственно [2,9].

В статье представлен ряд клинических случаев, отражающих сложность диагностики и особенности клинической картины идиопатического гипопаратиреоза.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1.

Пациент М., 37 лет. Из анамнеза известно, что в 21 год впервые отметил появление парестезий и болей в нижних конечностях при длительном вынужденном положении (рис. 2). В течение последующих нескольких лет дважды (в возрасте 23 и 26 лет) возникали генерализованные тонико-клонические судороги. После повторного судорожного эпизода пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства. При обследовании впервые выявлена гипокальциемия (кальций общий 1,66–1,9 ммоль/л, референсный интервал (РИ) 2,15–2,55), которая была купирована парентеральным введением препаратов кальция. Дальнейшего диагностического поиска не проводилось. Уровень ПТГ

был определен только при повторной госпитализации с симптомами острой гипокальциемии и составил 0,4 пмоль/л (РИ 1,6–6,9). В биохимическом анализе крови сохранялось значимое снижение уровня общего кальция (1,88 ммоль/л), зафиксированы гиперфосфатемия (1,98 ммоль/л, РИ 0,74–1,52) и гипокальциурия (0,4 ммоль/сут, РИ 2,5–6,2). Был диагностирован гипопаратиреоз, назначена медикаментозная терапия препаратами кальция (кальция карбонатом 1000 мг/сут) и активным метаболитом витамина D (альфакальцидолом 2 мкг/сут). В последующем подобранное лечение пациент принимал эпизодически, приступов тонико-клонических судорог не повторялось.

В феврале 2020 г. поступил в отделение патологии околощитовидных желез (ОПОЩЖ) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на «мурашки», парестезии, периодически возникающие судороги в руках и ногах, общий спазм мышц, повышенную утомляемость и снижение работоспособности. При физикальном осмотре кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розовые, проявлений кандидоза не обнаружено. Гемодинамические показатели стабильны (артериальное давление 125/70 мм рт. ст.; пульс 68 уд/мин). Симптомы Хвостека и Труссо слабоположительные. На фоне приема постоянной терапии (альфакальцидол 3 мкг/сут, карбонат кальция 1500 мг/сут, колекальциферол 600 МЕ/сут) была выявлена гипокальциемия (альбумин-скорректированный кальций 1,78 ммоль/л) в сочетании с гиперфосфатемией (1,55 ммоль/л) и нормокальциурией (3,86 ммоль/сут), снижением уровня ПТГ до 3,2 пг/мл (РИ 15–65), что подтверждало диагноз гипопаратиреоза. Кальций-креатининовый индекс (calcium:creatinine ratio, CCR) — 0,03 (нормальный РИ <0,14; гиперкальциурия при CCR >0,20) [13]. Гипомагниемия исключалась (магний 0,7 ммоль/л, РИ 0,7–1,05).

Учитывая отсутствие хирургического вмешательства на органах шеи в анамнезе, волнообразное течение заболевания с чередованием периодов декомпенсации и относительного благополучия, а также относительно молодой возраст манифестации гипопаратиреоза (в 21 год),

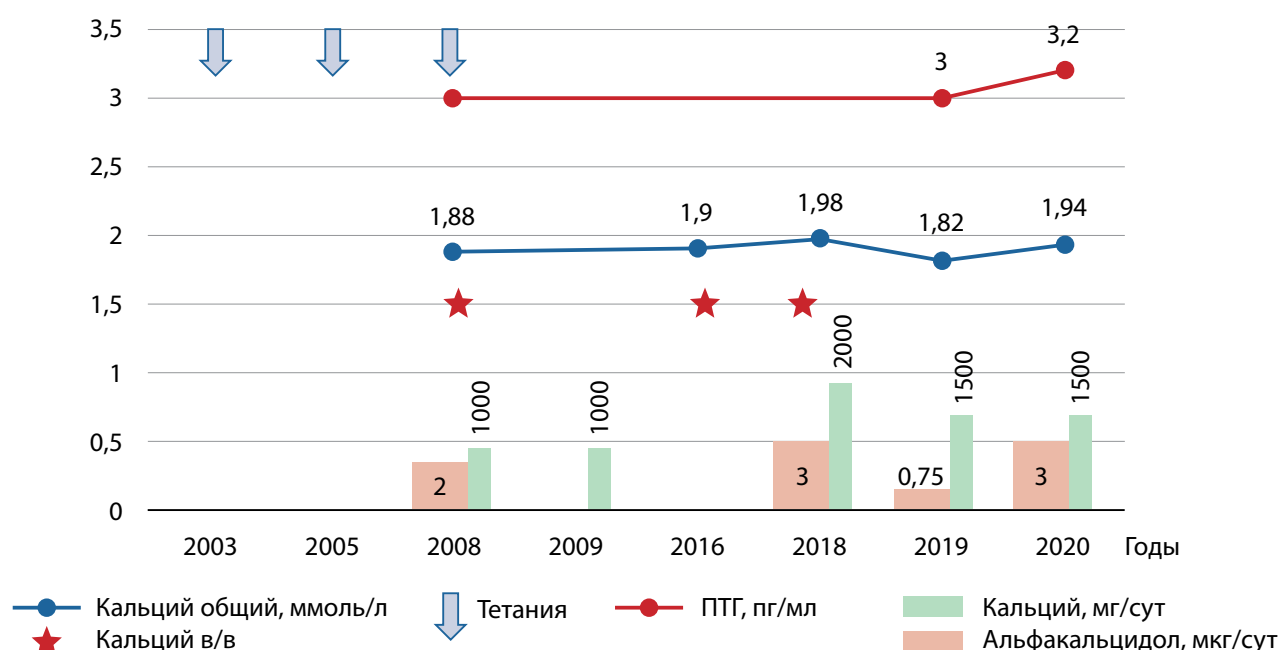


Рисунок 2. Динамика изменений клинической и лабораторной картины.
Референсный интервал для паратиреоидного гормона (ПТГ) 15–65 пг/мл, для кальция общего — 2,15–2,55 ммоль/л.

проведено обследование на наличие АПС 1 типа. Исключена первичная надпочечниковая недостаточность (кортизол крови утром 564 нмоль/л, РИ 171–536), антитела к интерферону- ω (IFN- ω) отрицательные, при полном секвенировании гена *AIRE* мутаций не обнаружено. Принимая во внимание отсутствиеотягощенного семейного анамнеза и гиперкальциурии, аутосомно-доминантная гипокальциемия была исключена из дифференциально-диагностического поиска. Таким образом, выявленные изменения были классифицированы как идиопатический гипопаратиреоз с рекомендацией дальнейшего динамического наблюдения и обследования. В рамках госпитализации проведена коррекция терапии: увеличена доза альфакальцидола до 3,5 мкг/сут, карбоната кальция до 2000 мг/сут, с положительной динамикой лабораторных показателей.

Клинический случай 2.

Пациентка Б., 21 год. Из анамнеза известно, что в младенчестве отмечались судороги, расцениваемые как фебрильные, которые в дальнейшем, однако, возникали и на фоне нормальной температуры тела с частотой 2–3 раза в год и носили тонико-клонический характер. По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) неоднократно выявлялась эпилептиформная активность. Получала противосудорожную терапию препаратами вальпроевой кислоты и топирамата.

В возрасте 15 лет были впервые оценены показатели фосфорно-кальциевого обмена: выявлены значимая гипокальциемия (кальций общий 1,79 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,32 ммоль/л), низкий уровень ПТГ (9 пг/мл), что позволило установить диагноз гипопаратиреоза. Подобрана терапия кальцитриолом 1,75 мкг/сут. Проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга: диагностирован синдром Фара.

С 16 лет пациентка наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Для исключения АПС

1 типа проведено полное секвенирование гена *AIRE* — мутаций не выявлено, IFN- ω отрицательный. Пороков развития не отмечено, так же как и других возможных сопутствующих патологий в рамках синдромальных форм гипопаратиреоза. У кровных родственников нарушений функции ОЩЖ не обнаружено.

Последняя госпитализация в ОПОЩЖ в октябре 2019 г. Поступила с жалобами на судороги в икроножных мышцах, возникающие при резких движениях, воздействии холода и в ночное время суток с периодичностью до 4 раз в неделю; на дискомфорт в области сердца, снижение памяти, головные боли, нарушение менструальной функции, задержку стула до 3–4 дней. При физикальном осмотре: кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розовые, проявлений кандидоза не обнаружено. Гемодинамические показатели стабильны (артериальное давление 110/70 мм рт. ст.; пульс 72 уд/мин). Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные. При обследовании выявлена легкая гипокальциемия (2,03 ммоль/л) в сочетании с выраженной гиперфосфатемией (2,09 ммоль/л), нормокальциурия (5,78 ммоль/сут). ССР 0,0275. При проведении дополнительного обследования исключены сочетанные эндокринная и соматическая патологии. В исходе госпитализации достигнута клиническая и лабораторная компенсация заболевания на фоне лечения: кальция карбонат 1500 мг/сут, кальцитриол 1,75 мкг/сут.

Клинический случай 3.

Пациент В., 51 год. Из анамнеза известно, что в 9-летнем возрасте проведено удаление кисты в области шеи (медицинской документации не предоставлено). По выпискам из амбулаторной карты от 2012 г. (возраст 43 года) уровень кальция был на нижней границе нормы.

С конца января 2020 г. родственники отметили изменения поведения по типу агрессии, дезориентации в пространстве. Неделями раньше наблюдалась гипертермия до 39°C, сопровождавшаяся появлением высыпаний

на руках и внутренней поверхности бедер. 01.02.2020 г. бригадой СМП пациент был госпитализирован с впервые возникшим судорожным приступом. При обследовании в инфекционном стационаре диагностирована тяжелая форма генерализованной бактериальной инфекции, неуточненной этиологии; токсико-дисциркуляторная энцефалопатия; моторная эфферентная афазия; тетания. Исследование уровня кальция крови не проводилось. По результатам МРТ головного мозга от 09.02.2020 г. визуализированы мелкие единичные очаги в полушариях большого мозга, вероятно, сосудистого генеза. Проводилась массивная антибактериальная терапия. После выписки из стационара судороги возобновились.

29.02.2020 г. — эпизод потери сознания, в связи с чем повторно был госпитализирован уже в неврологическое отделение. Проводилось расширенное инструментальное обследование. Острая патология исключена по данным КТ головного мозга. При ЭЭГ патологической биоэлектрической активности не фиксировалось. В связи с впервые выявленными гипокальциемией (кальций общий 1,03 ммоль/л) и снижением уровня ПТГ (менее 3 пг/мл) пациент был переведен в эндокринологическое отделение. Для купирования острой гипокальциемии проводилась инфузионная терапия глюконатом кальция, с последующим назначением альфакальцидола 1 мкг/сут, карбоната кальция 1000 мг/сут, однако несмотря на отсутствие достижения целевых значений кальциемии дозы пероральных препаратов в стационаре не менялись. Несмотря на это, у пациента был отмечен регресс неврологической симптоматики в виде восстановления когнитивных функций, эмоционального статуса, тем не менее судороги и парестезии сохранялись. Терапия гипопаратиреоза в дальнейшем корректировалась на амбулаторном этапе.

Впервые поступил в ОПОЦЖ в мае 2020 г. с жалобами на легкие парестезии в области лица, периодические головные боли, общую слабость. Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные. Терапия при поступлении по схеме: альфакальцидол 3 мкг/сут, карбонат кальция 2000 мг/сут, колекальциферол 1500 МЕ/сут. По результатам лабораторных анализов подтверждена компенсация заболевания с достижением целевых значений: альбумин-скорректированный кальций 2,17 ммоль/л, фосфор 1,52 ммоль/л, кальций в суточной моче 5,86 ммоль/сут (РИ 2,5–7,5), CCR 0,0423. Учитывая поздний возраст манифестации и отсутствие других клинических симптомов, ассоциированных с наследственными формами гипопаратиреоза, генетическое тестирование не проводилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют сложности в своевременной постановке диагноза нехирургического гипопаратиреоза. Ввиду большого количества неспецифических симптомов диагностика данного заболевания напрямую зависит от первоначального определения уровня кальция сыворотки. К сожалению, данный электролит не входит в стандартный биохимический анализ крови, что значительно удлиняет путь пациента до правильного диагноза и лечения. Это, в свою очередь, существенно ухудшает прогноз и качество жизни больных.

Принимая во внимание тот факт, что послеоперационный гипопаратиреоз является наиболее распространенной формой заболевания, становится понятным, почему отсутствие хирургического вмешательства на органах шеи в анамнезе зачастую исключает гипопаратиреоз из дифференциально-диагностического поиска и «направляет» клиницистов в сторону других патологий со сходной клинической картиной. В Китае частота ошибочно выставленных диагнозов, сохранившихся за пациентами с идиопатическим гипопаратиреозом в течение нескольких лет, составила 29,5% (период наблюдения с 1994 по 2013 гг.). Наиболее часто устанавливались эпилепсия (60%), далее следовали неврозы и психические расстройства (6,64%). Реже дифференциальная диагностика проводилась с такими заболеваниями, как полимиозит, туберкулезный менингит, фебрильные судороги, паразитозы, дефицит витамина К и другие [14].

В первых двух клинических случаях в виду относительно молодого возраста манифестации заболевания проводилось исключение аутоиммунного гипопаратиреоза в рамках АПС 1 типа (вторая по частоте причина гипопаратиреоза). Несмотря на то, что проявление «классических» компонентов АПС 1 типа чаще наблюдается в течение первых 10 лет жизни, в литературе встречается описание и более поздней манифестации синдрома [15]. Помимо традиционного секвенирования гена *AIRE*, для установления диагноза АПС 1 типа в России и мире используется определение антител к IFN- ω [16–18]. В представленных клинических случаях применялись оба метода диагностики, при этом АПС 1 типа не был подтвержден.

Во 2 клиническом случае симптомы гипопаратиреоза маскировались проявлениями эпилепсии, что не позволяло вовремя диагностировать гипокальциемию и начать патогенетическое лечение. В данном случае обращает на себя внимание отсутствие настороженности специалистов в поиске редких эндокринных заболеваний.

В 3 клиническом случае гипокальциемические судороги изначально были идентифицированы как фебрильные на фоне тяжелого течения генерализованной бактериальной инфекции. Случившаяся в дальнейшем потеря сознания, с учетом возраста пациента, расценена как острая неврологическая патология. Лишь при исключении последней, пациент был направлен в эндокринологический стационар, где был установлен диагноз и начата адекватная терапия. Важно, что на фоне достижения околоцелевых значений кальциемии неврологическая симптоматика полностью регрессировала. Яркая клиническая картина на фоне инфекционного процесса, отсутствие убедительных анамнестических данных (операция в области шеи в 9-летнем возрасте), заставили клиницистов исключить, в первую очередь, общеизвестные жизнеугрожающие состояния со сходной клинической картиной, не принимая во внимание гипопаратиреоз.

Гипокальциемия является широко распространенным явлением (до 88%) у тяжелых больных из отделений интенсивной терапии, в том числе по причине инфекционных заболеваний. Тем не менее, механизмы ее развития до конца не изучены, основные гипотезы включают в себя дефицит 1,25-дигидроксивитамина D3, повышенный уровень кальцитонина при синдроме системной

воспалительной реакции или избыточной секреции провоспалительных цитокинов (в том числе интерлейкины 1 и 6 типов, фактор некроза опухоли альфа). Тем не менее, гипокальциемия в таких случаях обратима и связана с купированием основного заболевания [19]. В литературе нет прямых доказательств повреждения ОЩЖ на фоне сепсиса. Более того, в пилотном исследовании Carlstedt et al. было показано, что среди пациентов из блока интенсивной терапии (в том числе госпитализированных по поводу сепсиса) чаще наблюдалась гипокальциемия и повышенный уровень ПТГ, последнее ассоциировано с плохим неблагоприятным исходом [20].

В литературе, описаны случаи отсроченного развития послеоперационного гипопаратиреоза спустя 3,5 [21], 10,15 [22], 19 [23] лет и 33 года [24]. Максимальный описанный период отсроченного развития послеоперационного гипопаратиреоза в исходе хирургического вмешательства на органах шеи составил 36 лет [25]. Данный феномен объясняется возрастным нарушением кровоснабжения оставшейся ткани ОЩЖ, что приводит к декомпенсации фосфорно-кальциевого обмена и манифестации заболевания. Учитывая отсутствие доказательных данных об ассоциации септического воспаления с повреждением ОЩЖ и как следствие развитием гипопаратиреоза, отсроченный послеоперационный гипопаратиреоз представляется наиболее вероятной причиной развития заболевания в нашем наблюдении, при этом манифестация произошла через 42 года после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на накопленный опыт по ведению пациентов с гипопаратиреозом и имеющиеся диагностические ресурсы для его выявления, большой процент установленных случаев заболевания остаются идиопатическими.

Множественные клинические проявления гипопаратиреоза зачастую скрывают заболевание под масками других патологий, что удлинит время постановки окончательного диагноза и отдалит назначение патогенетической терапии.

При подтверждении гипопаратиреоза нехирургической этиологии необходимо применение всех известных на сегодняшний день диагностических инструментов для уточнения этиологии заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данное исследование выполнено в рамках государственного задания «Всероссийский реестр пациентов с хроническим гипопаратиреозом как основа оптимизации и внедрения персонализированного подхода для улучшения качества оказания медицинской помощи населению Российской Федерации», регистрационный номер НОКТРАААА-А20-120011790168-2.

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

Участие авторов. Афонасьева Т.М. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; 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. Умярова Д.Ш., Гребенникова Т.А., Тарбаева Н.В., Белая Ж.Е. Лечение тяжелого идиопатического гипопаратиреоза на примере клинического случая // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 36-40. [Umiarova DS, Grebennikova TA, Tarbaeva NV, Belaya ZE. Treatment of severe idiopathic hypoparathyroidism: a case report. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(2):36-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteop9878>
2. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232842. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232842>
3. Astor MC, Lovas K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3045-3053. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1477>
4. Cianferotti L, Brandi ML. Chapter 50 — *The Molecular Genetics of Hypoparathyroidism*. Ed. by Bilezikian J.P. San Diego: Academic Press; 2015. P. 719-736. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397166-1.00050-3>
5. Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(6):449-457. doi: <https://doi.org/10.1159/000313585>
6. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):595-603. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1873>
7. Raue F, Pichl J, Dörr HG, et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia — a German survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):760-765. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04142.x>
8. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol*. 2000;10(1):29-33. doi: <https://doi.org/10.2188/jea.10.29>
9. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res*. 2015;30(9):1738-1744. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2501>
10. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284-2299. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
11. Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*. 2013;28(12):2570-2576. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2004>
12. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17055. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.55>
13. Foley KF, Boccuzzi L. Urine Calcium: Laboratory Measurement and Clinical Utility. *Lab Med*. 2010;41(11):683-686. doi: <https://doi.org/10.1309/LM9S094ZNBHEDNTM>

14. Li L, Yang H, Li J, et al. Misdiagnosis of idiopathic hypoparathyroidism: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(9):e9884. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009884>
15. Трошина В.В., Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е. Клинический случай поздней манифестации первичной надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т. 47. — №2. — С.175-179. [Troshina VV, Grebennikova TA, Belaya ZhE. A case of late manifestation of primary adrenal insufficiency in the autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):175-179. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-017>
16. Meloni A, Furcas M, Cetani F, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4389-4397. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0935>
17. Oftedal BE, Wolff AS, Bratland E, et al. Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin Immunol*. 2008;129(1):163-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.07.002>
18. Созаева Л.С. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа // *Проблемы Эндокринологии*. — 2015. — Т.61. — №3 — С.43-46. [Sozaeva LS. The new immunological methods for diagnostics of type 1 autoimmune polyendocrine syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):43-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561343-46>
19. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(4):689-698. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(01\)80116-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(01)80116-5)
20. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, et al. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(11):898-903. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00391.x>
21. Simões CA, Costa MK, Comerlato LB, et al. A Case of "Late" Postsurgical Hypoparathyroidism. *Case Rep Endocrinol*. 2017;2017:1-2. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/3962951>
22. Kamath SD, Rao BS. Delayed Post-Surgical Hypoparathyroidism: The Forgotten Chameleon! *J Clin Diagn Res*. 2017;11(2):OD07-OD09. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23609.9260>
23. Cox RE. Hypoparathyroidism: an unusual cause of seizures. *Ann Emerg Med*. 1983;12(5):314-315. doi: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(83\)80517-4](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(83)80517-4)
24. Blanchard BM. Focal Hypocalcemic Seizures 33 Years After Thyroidectomy. *Archives of Internal Medicine*. 1962;110(3):382-385. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1962.03620210106018>
25. Bellamy RJ, Kendall-Taylor P. Unrecognized hypocalcaemia diagnosed 36 years after thyroidectomy. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1995;88(12):690-691. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1735351>

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

Афонасьева Татьяна Михайловна, ординатор [Tatiana M. Afonasyeva, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-8158>; eLibrary SPIN: 3928-7138; e-mail: tmafonya@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; Researcher ID: R-8848-2019; Scopus author ID: 57197775339; eLibrary SPIN: 884a8-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

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:

Афонасьева Т.М., Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Этапы дифференциальной диагностики при идиопатическом гипопаратиреозе: серия клинических случаев // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 276-281. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12726>

TO CITE THIS ARTICLE:

Afonasyeva TM, Kovaleva EV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Differential diagnosis of idiopathic hypoparathyroidism: a case series. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):276-281. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12726>



ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: ЦВЕТА, ДЕПО И ФУНКЦИИ

© Т.И. Романцова

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

Ожирение — хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани. Распространенность ожирения и ассоциированных заболеваний побудила исследователей расширить исследования в области биологии жировой ткани. Благодаря новым технологиям в настоящее время существенно расширились представления о механизмах адипогенеза, особенностях метаболизма липидов и глюкозы, паракринной и эндокринной функции жировой ткани. Жировая ткань — сложный, гетерогенный эндокринный орган. Целый ряд оттенков адипоцитов отражает их морфологическую и функциональную гетерогенность. Основной функцией белой жировой ткани является запасание энергии. Бурые и бежевые адипоциты выполняют преимущественно термогенную функцию. Костно-мозговая (желтая) жировая ткань регулирует процессы костного ремоделирования и гемопоэза. Розовые адипоциты формируются во время беременности и обеспечивают энергетические потребности потомства. Изучение биологии жировой ткани играет важнейшую роль в понимании патофизиологии ожирения и определении его молекулярных взаимосвязей с сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. В обзоре представлены современные данные литературы о происхождении, особенностях адипогенеза, функциональных свойствах жировой ткани в зависимости от ее клеточного состава и локализации. Изложены сведения о характере изменений жировой ткани при ожирении. Освещены вопросы клинической значимости и терапевтического потенциала различных депо жировой ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; адипоциты; адипогенез; жировая ткань.

ADIPOSE TISSUE: COLORS, DEPOTS AND FUNCTIONS

© Tatiana I. Romantsova

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

Obesity is a chronic disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue. The prevalence of obesity and associated diseases has prompted researchers to expand the study of the biology of adipose tissue. New technologies have significantly expanded the understanding of adipogenesis mechanisms, various aspects of lipid and glucose metabolism, as well as the paracrine and endocrine functions of adipose tissue. Adipose tissue is a complex, heterogeneous endocrine organ. The existence of several shades of adipocytes demonstrates their morphological and functional heterogeneity. The main function of white adipose tissue is to store energy. Brown and beige adipocytes perform a predominantly thermogenic function. Bone marrow (yellow) adipose tissue regulates the processes of bone remodeling and hematopoiesis. Pink adipocytes are formed during pregnancy and satisfy the energy needs of the offspring. The study of the biology of adipose tissue is crucial to understanding the pathophysiology of obesity and determining its molecular relationships with type 2 diabetes as well as cardiovascular and oncological diseases. The review presents current literature data on the origin, adipogenesis, and functional properties of adipose tissue depending on its cellular composition and localization. It outlines the nature of changes in adipose tissue in obesity and the clinical significance and therapeutic potential of various adipose tissue depots.

KEYWORDS: obesity; adipocytes; adipogenesis; adipose tissues.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания [1]. По мере смены исторических эпох отношение общества к ожирению претерпело кардинальные изменения: от отчетливых ассоциаций с материальным достатком во времена античности и Средневековья,

восторженных прославлений рубенсовских форм тела в период Ренессанса до крайней стигматизации в современном Голливуде. Несмотря на устоявшееся в последние годы негативное отношение к ожирению, темпы его распространения повсеместно возрастают. Эпидемия ожирения и ассоциированных заболеваний предопределила необходимость существенно расширить объем исследований в области физиологии и патофизиологии жировой ткани (ЖТ). Основными объектами изучения являются её развитие (органогенез, адипогенез), функции при гомеостазе, реакции в ответ на внешние факторы

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

(дефицит или избыток нутриентов, изменения температурного режима, физические нагрузки и др.) [2].

У человека на долю ЖТ приходится от 3% (у профессиональных спортсменов) до 70% (при морбидном ожирении) массы тела [3]. ЖТ осуществляет множество жизненно важных функций. Она является основным энергетическим банком организма, служит ключевым связующим звеном в метаболических коммуникациях, регулирует процесс репродукции, координирует функцию иммунной системы, контролирует чувствительность тканей к инсулину, сосудистый тонус, костный метаболизм и гемопоэз; обеспечивает терморегуляцию. Функции ЖТ определяются происхождением входящих в ее состав клеток, особенностями их цвета (структуры) и локализации [4, 5]. В зависимости от оттенков в настоящее время выделяют 5 типов адипоцитов. Белые адипоциты — доминирующие жировые клетки, которые располагаются в подкожных и висцеральных депо и ответственны за их экспансию при ожирении. Бурые адипоциты в виде небольших скоплений локализованы преимущественно в верхних отделах грудной клетки. Бежевые адипоциты сосредоточены в подкожной белой жировой ткани. Желтые адипоциты присутствуют в костном мозге длинных костей и позвоночника. Розовые адипоциты формируются в ткани молочной железы в период беременности и лактации (рис. 1) [6, 7].

БЕЛАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Структура

Белая ЖТ на 55–80% состоит из зрелых адипоцитов (количество определяется спецификой конкретного депо), оставшаяся часть представлена клетками стромально-сосудистого комплекса, включающего мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, преадипоциты, фибробласты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, клетки иммунной системы. Внеклеточный матрикс (ВКМ), поддерживающий клетки по типу гамака, состоит из структурных белков: протеогликанов, полисахаридов, различных видов коллагена, эластина, фибронектина и ламинина. ВКМ не только обеспечивает характерную архитектуру жировой ткани, он содержит целый ряд ростовых факторов и принимает непосредственное участие в адипогенезе и ангиогенезе [4]. ВКМ постоянно адаптируется к динамическим изменениям объема адипоцитов. Макрофаги-резиденты (M2-фенотип) вносят важный вклад в модификацию компонентов ВКМ, предопределяющих его эластичность. Учитывая доминирующую роль в процессе запасаания и обеспечения организма энергией, ЖТ нуждается в гарантированной доставке должного количества кислорода и нутриентов. Соответственно, сохранность ее функций напрямую зависит от состояния сосудов. Развитое сосудистое русло

Адипоциты

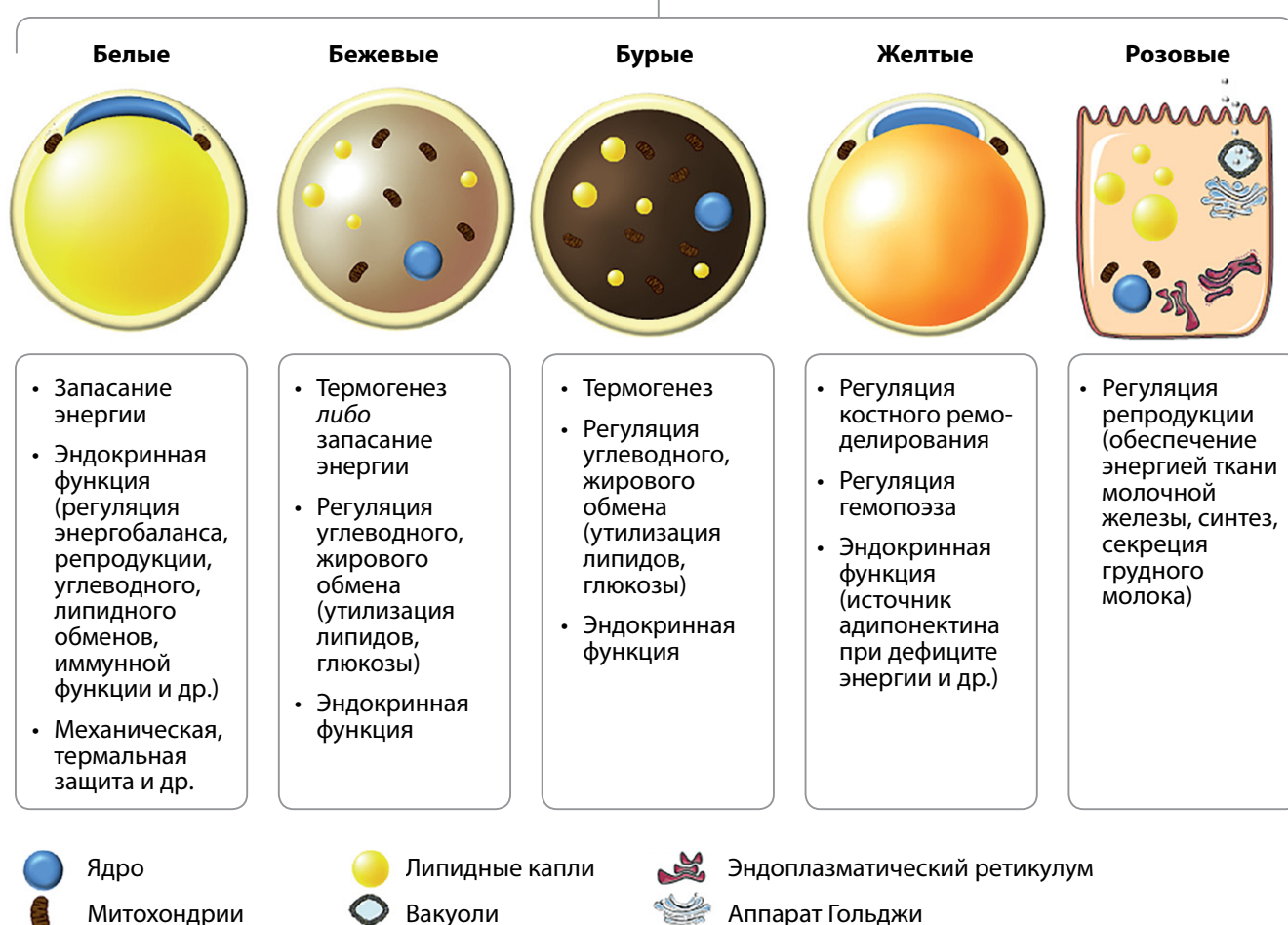


Рисунок 1. Фенотипические и функциональные свойства белых, бурых, бежевых, желтых, розовых адипоцитов (адаптировано из работы J. Zinngrebe и соавт., 2020) [7].

является также источником мезенхимальных стволовых клеток, которые рекрутируются ЖТ для преобразования их в преадипоциты.

Зрелый адипоцит имеет сферическую форму, диаметр варьирует от 25 до 200 мкм. На долю единственной цитоплазматической вакуоли — жировой капли, содержащей триглицериды и, в небольшом количестве, эфиры холестерина, — приходится до 90% объема клетки (унилокулярный адипоцит). Бледная окраска наиболее крупной органеллы предопределяет белый цвет клетки при микроскопии. В оставшемся объеме адипоцита располагается ядро серповидной формы (как результат сдавливания липидной каплей) и цитоплазма, окружающая тонкой каймой центральную вакуоль. В цитоплазме содержится небольшое количество митохондрий продолговатой формы с хаотично расположенными кристами, гладкий эндоплазматический ретикулум, гранулярный эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, лизосомы, пероксисомы и пиноцитозные везикулы. Каждый белый адипоцит окружен базальной мембраной, состоящей преимущественно из коллагена IV типа. Внутренняя поверхность базальной мембраны представлена тонкой сетью микрофибрилл, внешняя поверхность — коллагеновыми волокнами [6].

Локализация

Основными депо белой ЖТ являются подкожное и висцеральное. Свыше 80% объема жировой ткани сосредоточено подкожно. В подкожном депо выделяют поверхностный и глубокий слои, абдоминальный (верхний) и глутеофemorальный (нижний) регионы. Висцеральное депо включает брыжеечный, сальниковый и ретроперитонеальный жир. Эктопический висцеральный жир располагается в средостении (интраторакальный, или паракардиальный, жир) и вокруг внутренних органов — сердца (эпикардиальный жир), желудка (эпигастальный жир), кровеносных сосудов (периваскулярный жир). В небольших количествах эктопический висцеральный жир пенетрирует в мышцы, печень, сердце, поджелудочную железу, почки [8]. На долю висцеральных депо приходится до 10–20% жировой ткани у мужчин, до 5–10% — у женщин. Каждое анатомическое депо имеет существенные отличия по генезу, клеточному составу, метаболизму, продукции адипокинов. Так, например, установлено, что источником висцеральных (но не подкожных) адипоцитов являются мезотелиальные клетки, содержащие маркер Wilms tumor 1 (WT1) [6]. Для подкожной ЖТ характерно высокое содержание зрелых адипоцитов (более 70% от клеточного состава), эпикардиальный и перикардиальный жир по сравнению с другими депо содержит наибольшее количество иммунных клеток (свыше 20%) [3]. При сопоставимых показателях индекса массы тела количество ЖТ у женщин в среднем на 10% выше, чем у мужчин. У женщин характерно отложение жира в области ягодиц и бедер, у мужчин — в области живота, что предопределяется генетическими особенностями и содержанием половых гормонов. В период менопаузы отмечается накопление жировой ткани преимущественно в висцеральных отделах. У грызунов трансплантация подкожной ЖТ улучшает метаболизм глюкозы, что свидетельствует о клеточно-автономной специфике данного депо, а не просто об особенностях анатомиче-

ской локализации. Подкожные преадипоциты обладают высокой скоростью пролиферации и накопления липидов, в то время как висцеральные адипоциты характеризуются ускоренными темпами липолиза и повышенной склонностью к апоптозу [9]. Экспрессия генов, вовлеченных в процессы адипогенеза, ангиогенеза, метаболизма и воспаления, в различных жировых депо имеет свои характерные особенности. Ярким примером региональной гетерогенности ЖТ является разная степень ее потери при различных видах липодистрофии. Например, при 1-м типе врожденной генерализованной липодистрофии (синдром Берардинелли–Сейпа) жировая ткань практически полностью отсутствует, за исключением ладоней, стоп, ретро-орбитальных и пери-артикулярных зон. При семейной парциальной липодистрофии (синдром Даннигана–Кобберлинга) подкожная ЖТ исчезает на туловище и конечностях, при этом отмечается увеличение количества жира на лице, шее и в брюшной полости [10]. Учитывая выраженную клеточную и функциональную гетерогенность, в настоящее время каждое жировое депо рассматривается как отдельный мини-орган, экспрессирующий индивидуальную молекулярную программу [4].

Развитие, адипогенез

В эмбриональном периоде адипоциты образуются из мезенхимальных клеток, источником которых является латеральный слой мезодермы. Адипоциты краниофациальной локализации берут начало от клеток нейроэктодермы. У плода развитие белой ЖТ начинается во II триместре эмбриогенеза. В области головы и шеи накопление липидов в клетках наблюдается на 14-й неделе внутриутробной жизни, отдельные жировые дольки прослеживаются на 17-й неделе. Идентификация белых адипоцитов в области живота возможна к 14-й неделе, на стенках грудной клетки — к 15-й неделе, вдоль аорты и параренальной фасции — после 21-й недели. Конечности приобретают ЖТ после 23-й недели. На первом году жизни ЖТ продолжает свою экспансию путем гипертрофии (увеличение объема клеток) и гиперплазии (формирование новых адипоцитов). У взрослого человека обновление адипоцитов происходит со скоростью 10% в год. Характер экспансии ЖТ предопределяет метаболическое здоровье. Разрастание преимущественно подкожного депо, а также экспансия путем гиперплазии ассоциированы с кардиометаболической протекцией. Экспансия висцерального жира, равно как и увеличение количества ЖТ путем гипертрофии, сопряжены с развитием инсулинорезистентности и СД2 [2,11].

Адипогенез — сложный, многокомпонентно контролируемый процесс, во время которого мезенхимальные стволовые клетки дифференцируются в зрелые адипоциты. Адипогенез включает 2 этапа: детерминация и терминальная дифференцировка. В фазу детерминации происходит преобразование плюрипотентных стволовых клеток в унипотентные преадипоциты. Морфологически преадипоциты идентичны стволовым клеткам-предшественникам, однако потенциал дифференцировки в клетки других линий уже потерян. В фазу терминальной дифференцировки преадипоциты приобретают фенотип и функциональные характеристики зрелых адипоцитов. Мезенхимальные стволовые клетки стромально-сосудистого комплекса являются мультипотентными и могут

дифференцироваться в остеогенные, хондрогенные, миогенные, адипогенные линии. Долгое время предполагалось, что все виды адипоцитов происходят от единой линии мезенхимальных клеток. Это представление изменилось благодаря развитию новых исследовательских технологий, в том числе генной инженерии, флуоресцентного сортирования. Идентификация популяции клеток, обладающих наиболее высоким адипогенным потенциалом, осуществляется на основе специфических поверхностных клеточных маркеров. Адипогенные клетки не имеют эндотелиального либо гематopoэтического происхождения: CD31⁻, CD45⁻ (cluster of differentiation), экспрессируя при этом классические поверхностные маркеры мезенхимальных стволовых клеток Sca-1 (spinocerebellar ataxia type 1), CD24, CD34, CD29. В последующем из этого пула выделяют субпопуляцию клеток, экспрессирующих CD24. В 2008 г. были идентифицированы две различные популяции клеток-предшественников адипоцитов. Как клетки с панелью клеточных маркеров CD31⁻, CD45⁻, Sca-1⁺, CD34⁺, CD29⁺, CD24⁺ (далее — CD24⁺ клетки), так и предшественники с фенотипом CD31⁻, CD45⁻, Sca-1⁺, CD34⁺, CD29⁺, CD24⁺ (далее — CD24⁺ клетки) индуцируют дифференциацию адипоцитов *in vitro*, однако их адипогенный потенциал в условиях *in vivo* имеет существенные отличия. Например, лишь CD24⁺клетки (но не CD24⁻клетки) способны воссоздать функционирующую ЖТ при их трансплантации в область резидуальных гонадных депо у мышей с липодистрофией. И напротив, лишь CD24⁻клетки при их внедрении в зоны, лишенные естественного микроокружения жировой ткани, активируют адипогенез. На основании этих данных был сделан вывод, что CD24⁺клетки представляют собой более поздние прогениторы, в то время как CD24⁻клетки являются примитивными клетками-предшественниками [2, 12]. Сортинг предшественников адипоцитов лишь с учетом поверхностных маркеров Sca-1, CD34, CD29 не позволяет судить о реальном происхождении адипоцитов. Обе субпопуляции прогениторов экспрессируют ген *PDGFRα* (platelet-derived growth factor receptor α, рецептор тромбоцитарного фактора роста α). *PDGFRα* — поверхностные клеточные рецепторы тирозинкиназы, присутствующие в период развития плода в параксиальной мезодерме, а также во многих мезенхимальных клетках в течение взрослой жизни. Из клеток, экспрессирующих *PDGFRα*, определенные популяции адипоцитов могут формироваться как в период органогенеза, так и во взрослом возрасте. Клональный анализ показал, что до 80% клеток с фенотипом *PDGFRα*⁺, CD31⁻, CD45⁻ участвуют в адипогенезе *in vitro*. Выделение предшественников адипоцитов с учетом экспрессии *PDGFRα*⁺ является наиболее распространенной методикой идентификации адипогенных клеток. Специфика ниши (микроокружение стволовых и прогениторных клеток, включающее сосуды, нервные волокна, внеклеточный матрикс, клетки иммунной системы, а также зрелые адипоциты) играет важнейшую роль в реализации адипогенеза [13, 14]. Современные методы высокоразрешающего имиджинга позволяют получать информацию о распределении клеточных популяций *in vivo* и отслеживать их изменения в режиме реального времени. Эксперименты на трансгенных животных продемонстрировали, что до 35% адипоцитов подкожной ЖТ берут начало от костномозговых стволовых клеток

(как мезенхимальных, так и гемопоэтических). Кроме того, источником новых адипоцитов могут быть перicyты, эндотелиальные клетки, фибробласты [4, 13]. Исследования с помощью метода РНК-секвенирования единых клеток (single-cell RNA-sequencing, scRNA-sq) позволили обнаружить несколько адипогенных прогениторов даже в пределах единого депо. Так, среди популяции висцеральных клеток, экспрессирующих *PDGFRα*, были идентифицированы несколько кластеров: клетки-предшественники адипоцитов, коммитированные преадипоциты, фибро-воспалительные прогениторы, мезотелиально-подобные клетки [15]. На основе применения scRNA-sq были открыты новые прогениторные клетки: адипогенез-регуляторные клетки (adipogenesis-regulatory cells, Aregs), ДПП4⁺-мультипотентные прогениторы (дипептидилпептидаза-4, DPP4⁺ multipotent progenitors), ассоциированный с СД2 подтип адипогенных прогениторов (type 2 diabetes mellitus-associated adipocyte progenitor subtype) и др. [16]. Общим итогом выполненных на сегодняшний день исследований в области адипогенеза является подтверждение чрезвычайной гетерогенности популяции адипогенных клеток-предшественников, что лежит в основе многообразия функций ЖТ.

В программе адипогенеза задействовано свыше 1200 генов, более 100 транскрипционных факторов, множество сигнальных путей. Транскрипционные факторы определяют выбор пути развития клетки за счет управления экспрессией целого ряда генов [13]. Факторы транскрипции CCAAT-энхансер-связывающие протеины β и δ (CCAAT/enhancer binding proteins β/δ, C/EBP β/δ), факторы KLF (Krüppel-подобные факторы), CREB (белок, связывающий цАМФ-зависимый элемент, cAMP response element-binding protein) первыми реагируют на адипогенные стимулы и запускают адипогенный каскад. Костные морфогенетические протеины (bone morphogenetic proteins, BMPs) — мощные факторы роста, принадлежащие к суперсемейству фактора роста опухоли β. Один из членов семейства BMPs—BMP4 вовлечен в процесс детерминации (коммитирования) плюрипотентных стволовых клеток в адипоцитарную, хондроцитарную либо остеобластную линии. Связываясь со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности клеток, BMP4 индуцирует фосфорилирование ряда структурно сходных белков семейства фактора транскрипции SMAD (similar to “Mothers Against Decapentaplegic”). Фосфорилированные SMAD-1, -4, -5, -8 объединяются, данный комплекс транслоцируется в клеточное ядро, что способствует адипогенному коммитированию. Коммитированные преадипоциты экспрессируют цинк-пальцевый белок 423 (zinc-finger protein 423, ZFP 423), который является важнейшим детерминатором формирования белых адипоцитов. В фазе дифференциации детерминированные преадипоциты прекращают свой рост и активируют факторы транскрипции PPARγ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ, peroxisome proliferator-activated receptor γ) и C/EBPα. Оба эти важнейших регулятора адипогенеза — PPARγ и C/EBPα — индуцируют и поддерживают программу формирования зрелых адипоцитов и экспрессию их ключевых генов (транспортера глюкозы 4 типа — GLUT4, адипоцит-селективного протеина, связывающего жирные кислоты-2 (adipocyte

protein 2, AP2), адипонектина (*ADIPOQ*) и др.). Целый ряд транскрипционных факторов репрессирует адипогенез, к их числу относятся фактор роста фибробластов-2, активин А, преадипоцитарный фактор 1, ZFP 521, фактор-1 преадипоцитов (preadipocyte factor-1, Pref-1) и др. Гормоны играют важнейшую роль в адипогенезе. Так, инсулин, связываясь со своим рецептором, запускает внутриклеточный сигнальный каскад с участием киназы Akt и транскрипционных факторов семейства FOXO (forkhead box-O), что приводит к адипогенной дифференцировке [17]. Кортизол способствует увеличению содержания центрально расположенных жировых отложений (подкожных и висцеральных). Под влиянием эстрогенов возрастает количество подкожной ЖТ преимущественно в глутеофemorальной области. Гормон роста, напротив, уменьшает объем подкожного депо. Лептин подавляет адипогенез, в то время как адипонектин активирует этот процесс [13, 14].

Уникальным свойством белой ЖТ является ее пластичность, которая проявляется не только возможностью многократного изменения объема адипоцитов, но и кардинальным преобразованием их фенотипа и функций путем дедифференциации и трансдифференциации. Как в физиологических условиях, так и при ряде заболеваний зрелые адипоциты способны дедифференцироваться и вновь приобретать свойства преадипоцитов либо плюрипотентных стволовых клеток. Подтверждена роль дедифференцированных адипоцитов в патогенезе липосаркомы. Трансдифференциация — процесс трансформации терминально дифференцированных клеток в принципиально иной тип специализированных клеток. Путем трансдифференциации адипоциты дермы могут преобразовываться в миофибробласты и участвовать в процессах заживления ран. Белые подкожные адипоциты путем трансдифференциации дают начало розовым и бежевым адипоцитам [6, 18].

Основные функции

Особенность геометрии белого адипоцита — сферическая форма — обеспечивает ему возможность занимать максимально допустимый объем в сравнительно небольшом пространстве, что подчинено важнейшей функции — эффективному запасанию липидов для энергоснабжения организма. У взрослого человека с нормальной массой тела липидные капли адипоцитов содержат в среднем 500 000 кДЖ энергии, этот ресурс достаточен для пробега 30 марафонов либо поддержания обычного метаболического баланса в течение 2 мес. [6, 19]. В процессе липогенеза адипоцит утилизирует свободные жирные кислоты (СЖК), источником которых являются триглицериды (ТГ) кровяного русла. При достаточном поступлении нутриентов синтезированные в печени и кишечнике ТГ поступают в ЖТ в виде липопротеинов и с участием липопротеиновой липазы гидролизуются до СЖК на поверхности эндотелиальных клеток капилляров. В последующем СЖК поступают в просвет сосудов и захватываются адипоцитами с помощью транспортеров жирных кислот (ЖК), таких как ЖК-транспортные протеины, ЖК-связывающие протеины, кавеолы. Помимо экзогенных, адипоциты могут синтезировать эндогенные ЖК, используя для этого поступающую в клетку глюкозу — липогенез *de novo*. Эндогенные ЖК играют

важную роль в регуляции чувствительности к инсулину и энергетического гомеостаза. В конечном итоге под влиянием целого ряда ферментов ЖК эстерифицируются до ТГ и включаются в липидные капли. Инсулин является важнейшим гормоном, стимулирующим липогенез. Липолиз находится под контролем 3 ферментов — адипоцитарной триглицеридлипазы, гормон-чувствительной липазы и моноацилглицерин-липазы. В ходе липолиза происходит гидролизация ТГ до свободного глицерина и 3 молекул ЖК; этот процесс реализуется как в базальных условиях, так и под влиянием гормонов — катехоламинов, глюкагона, кортизола [19, 20].

Белая ЖТ является самым большим эндокринным органом, вырабатывая множество адипокинов — биологически активных субстанций, действующих на основе паракринных, аутокринных либо эндокринных механизмов и осуществляющих коммуникации с центральной нервной системой, сердцем, мышечной тканью, сосудами, поджелудочной железой, другими органами и тканями. Адипокины продуцируются не только адипоцитами, но и клетками стромально-сосудистого комплекса: преадипоцитами, эндотелиальными и иммунными клетками, фибробластами. Например, провоспалительный адипокин фактор некроза опухоли α (ФНО- α) преимущественно экспрессируется в моноцитах и макрофагах. Локально, в пределах ЖТ адипокины принимают участие в адипогенезе, ангиогенезе, миграции иммунных клеток и метаболизме. На системном уровне адипокины регулируют энергобаланс, чувствительность тканей к инсулину и его секрецию, а также контролируют функции иммунной, репродуктивной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем. Адипокины, содержащие N-терминальный сигнальный пептид (например, лептин и адипонектин), покидают клетку классически с вовлечением эндоплазматического ретикулаума и аппарата Гольджи. При отсутствии сигнального пептида адипокины продуцируются альтернативным способом: с помощью транспортер-опосредованного экспорта (например, так поступает в кровяной поток фактор роста фибробластов-2), микровезикул и экзосом (интерлейкин-1 β) и путем селективного посттрансляционного гидролиза с поверхности клетки — «излития» (ФНО- α). К настоящему времени идентифицировано свыше 700 адипокинов, зарегистрированных в специализированной базе данных (<http://www.diabetesityprot.org>); их количество постоянно возрастает [21, 22].

Белая ЖТ осуществляет термальную защиту, а также выполняет роль амортизатора для ряда органов: от наиболее хрупких структур (например, орбита глаз окружена жиром наподобие чашки, обернутой пузырчатой пленкой) до испытывающих постоянный механический стресс отделов тела (пятки и пальцы ног). Белые адипоциты, располагающиеся внутри дермы, отличаются по своему происхождению от подкожных адипоцитов и принимают участие в заживлении ран, поддержании метаболизма волосных фолликулов и обеспечении резистентности к патогенным микроорганизмам [5].

Влияние ожирения

При ожирении ЖТ подвергается патологическому ремоделированию. Нарушение адипогенеза приводит к формированию гипертрофического ожирения.

Гипертрофированные адипоциты вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, С-реактивный белок (СРБ) и др. Гипертрофия адипоцитов в сочетании со снижением ангиогенеза способствует развитию выраженной гипоксии, которая является триггером гибели адипоцитов путем ишемического некроза и апоптоза. В свою очередь, это стимулирует инфильтрацию ЖТ активированными макрофагами-рекрутами [5]. Продукция провоспалительных цитокинов резко возрастает, нарушается проведение сигналов инсулина. В зависимости от условий, клетки-предшественники адипоцитов могут менять программу дифференцировки от адипогенеза к фиброгенезу [18]. Пролиферация фибробластов приводит к избыточному накоплению коллагена, что снижает пластичность ЖТ. Экспансия адипоцитов в условиях ригидного микроокружения ассоциирована с развитием механического стресса, способствующего прогрессирующей гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Фиброз ВКМ ограничивает возможность адипоцитов накапливать липиды (размер адипоцита обратно пропорционален степени фиброза), начинается эктопия жира в «тощие» ткани [23].

Терапевтический потенциал

Гипертрофическое ожирение, сопровождающееся локальным и системным метавоспалением, предопределяет развитие множества ассоциированных заболеваний. Современные методы лечения ожирения, направленные в конечном итоге на уменьшение объема ЖТ, включают модификацию образа жизни, фармакотерапию, оперативное лечение. Арсенал зарегистрированных фармакологических препаратов на сегодняшний день крайне ограничен. Тем не менее в настоящее время порядка 250 молекул рассматриваются в качестве потенциальных лекарственных средств [24]. На разных этапах клинических исследований проводится оценка эффективности и безопасности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), а также мульти-агонистов рецепторов ГПП-1. Изучаются свойства новых ингибиторов обратного захвата моноаминов, селективных (периферических) антагонистов каннабиноидных рецепторов, агонистов рецепторов меланокортина 4 типа [25]. Разрабатывается таргетная терапия, направленная на моделирование процессов адипогенеза и ангиогенеза, снижение метавоспаления ЖТ; изучаются терапевтические возможности адипокинов. Помимо важнейшего энергетического банка, белая ЖТ служит резервуаром мультипотентных стволовых клеток. Их количество составляет 100 000 на грамм, 17% от общего состава клеток (в костном мозге — лишь 0,01%), таким образом, ЖТ представляет собой своего рода «клеточный супермаркет». Учитывая распространенность липосакций (в среднем в США ежегодно проводится свыше 400 000 вмешательств), в ходе которых удаляется порядка 3 л аспирата, дальнейшее изучение механизмов адипогенеза открывает большие перспективы для развития регенеративной медицины. В частности, изучается возможность применения дедифференцированных белых адипоцитов в качестве источника стволовых клеток для лечения повреждений сердечной ткани и спинного мозга [5, 18].

БУРАЯ И БЕЖЕВАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Открытие бурой ЖТ, состоявшееся в 1551 г., принадлежит шведскому натуралисту Конраду Гесснеру, обнаружившему ее присутствие в межлопаточной области у сурков и описавшему ее структуру как «ни плоть, ни жир, а нечто среднее»; тогда же было высказано предположение о значимости бурой ЖТ для процесса гибернации (зимняя спячка). В последующем выдвигались гипотезы, согласно которым бурая ЖТ представляет собой фрагмент вилочковой железы, либо особую эндокринную железу, участвующую в выработке элементов крови, либо резервуар для хранения пищевых субстратов. Лишь в 1961 г. была окончательно подтверждена важнейшая роль бурой ЖТ в обеспечении несократительного термогенеза [26]. Термогенный эффект бурых адипоцитов реализуется посредством трансмембранного белка UCP-1 (uncouple protein 1, разобщающий протеин 1, термогенин), локализованного во внутренней мембране митохондрий. Митохондрии в большинстве клеток продуцируют АТФ при действии АТФ-синтазы, используя сформированный ею высокий градиент протонов по обе стороны внутренней мембраны клеточных органелл. UCP-1 уменьшает градиент протонов, разобщает физико-химические реакции дыхательных цепей и фосфорилирования, активируя процессы термогенеза [27]. Интерес к бурой ЖТ возрос в начале 2000-х годов после доказательства ее присутствия не только у ребенка, но и у взрослого человека [28]. Позднее был открыт еще один вид термогенных жировых клеток — бежевые адипоциты [29]. В отличие от классических, конститутивных бурых жировых клеток, развивающихся в период эмбриогенеза, бежевые адипоциты определяют как индуцированные, не классические, рекрутируемые. В обычных условиях бежевые адипоциты содержат крайне низкое (сопоставимое с белыми адипоцитами) количество UCP-1. Его экспрессия резко повышается в ответ на адренергические стимулы. Несмотря на морфологическое и функциональное сходство с бурыми адипоцитами, бежевые клетки образуются в процессе особой программы адипогенеза [30].

Структура

До 20–30% объема бурой ЖТ составляют зрелые адипоциты. Стромальная сосудистая фракция представлена преадипоцитами, стволовыми, эндотелиальными, нейрональными и гемопоэтическими клетками. Бурые адипоциты имеют полигональную форму, их размер вдвое меньше размера белых адипоцитов. Округлое ядро, как правило, располагается в центре клетки. Цитоплазматические липиды содержатся в нескольких небольших вакуолях (мультилокулярный адипоцит). Крупные многочисленные митохондрии сферической формы упакованы с образованием пластинчатых крипт, что свидетельствует о мощном энергетическом потенциале. Бурый цвет клеток обусловлен высоким содержанием цитохромов в митохондриях [31, 32]. Идентифицированы бурые адипоциты с высокой и низкой экспрессией UCP-1, а также клетки с высокой и низкой экспрессией адипонектина, отличающиеся размерами липидных капель и содержанием митохондрий [32]. Фенотип бежевых адипоцитов определяется их функциональным состоянием. В покое

они представляют собой схожие с белыми адипоцитами бледные унилокулярные клетки. При активации их морфология приобретает сходство с бурыми адипоцитами (браунинг, от англ. «browning»), включая обилие митохондрий и мультилокулярный вариант хранения липидов, но липидные капли более мелкие. Двойственные функциональные свойства и морфологические особенности бежевых клеток отражены в их названии. Помимо развитой системы капилляров (до 5 на 1 клетку), бурая и бежевая ЖТ характеризуется большим количеством симпатических нервных волокон [30]. С возрастом морфология термогенной ЖТ меняется. У грудных детей и в первую декаду жизни мультилокулярные адипоциты — преобладающие клетки, у взрослого человека бурая жировая ткань содержит гетерогенную смесь мультилокулярных и унилокулярных клеток с более высоким содержанием липидов [32].

Локализация

Золотым стандартом изучения локализации и содержания бурой ЖТ является позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -флюородезоксиглюкозы в комбинации с компьютерной томографией (^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ). Систематический обзор исследований с использованием ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ показал, что спонтанно определяемая (в условиях обычной температуры) бурая ЖТ присутствует у 6,8–8,5% взрослых здоровых людей. При воздействии низких температур частота ее выявления составляет от 20 до 100%; объем варьирует от 4 мл до 1400 мл. С учетом максимального потенциала активации и браунинга, объем термогенной ЖТ составляет 510–2358 мл, масса — 459–2122 г [33, 34]. Помимо ПЭТ/КТ, исследования проводятся с использованием МР-томографии, спектрометрии, контрастного ультразвука, термографии [35]. Результаты аутопсии и МР-томографии свидетельствуют о постоянном присутствии бурой ЖТ у новорожденных, составляющей до 5% массы тела; в этот период жизни наибольшее количество сосредоточено в межлопаточном пространстве. Активная бурая ЖТ у взрослого человека локализована в 6 основных подкожных депо, в совокупности напоминающих очертания теплого жилета. Они включают надключичные (~67% от всего объема бурой жировой ткани), шейные, аксиллярные, абдоминальные, медиастинальные и параспинальные регионы. На долю этих депо приходится 1,5% общей массы тела (4,3% общей массы жира). Небольшие скопления висцеральной бурой ЖТ локализованы вблизи сосудов (аорта, общая сонная артерия, брахиоцефальная артерия, паракардиальный жир, эпикардиальная коронарная артерия и сердечные вены, внутренняя грудная артерия, межреберные артерии и вены), вокруг полых мышечных структур (трахея, пищевод, сердце, главные бронхи, диафрагма, мезоколон), вблизи солидных органов (поджелудочная железа, печень, почки, надпочечники, селезенка) [36, 37].

Бежевые адипоциты располагаются в белой ЖТ (brite — акроним от «brown in white»), преимущественно в ее подкожных депо. У ряда пациентов с феохромоцитомой значимый захват может отмечаться и в висцеральных белых жировых депо, в данном случае браунинг белых адипоцитов обусловлен длительной стимуляцией эндогенными катехоламинами. После удаления опухоли

захват ^{18}F -ФДГ в висцеральных депо уже не прослеживается. Количество термогенных адипоцитов уменьшается в пожилом возрасте, у больных ожирением, у пациентов с СД2 [30, 37].

Развитие, адипогенез

У плода человека формирование бурой ЖТ начинается во II триместре беременности. Исходно бурый жир накапливается в области головы и шеи с последующим охватом грудных отделов тела, верхних и нижних конечностей. Предшественники бурых адипоцитов берут начало от мультипотентных прогениторных клеток центрального дермомиотома, экспрессирующих *EN1* (engrailed 1), *PAX3* (pairbox 3), *PAX7*, *MYF5* (myogenic factor 5), *Meox1* (mesenchyme homeobox 1). Указанные прогениторы могут также дифференцироваться в клетки скелетных мышц, кожи и ряд белых адипоцитов. Коммитированные предшественники преобразуются в бурые преадипоциты, экспрессирующие *EBF2* (early B-cell factor 2). Множество факторов транскрипции описано в качестве ключевых регуляторов развития бурой и бежевой ЖТ, таких как PPAR γ , C/EBPs, PPAR γ -коактиватор 1 α (PPAR γ coactivator 1 α , PGC-1 α), PRDM16 (positive regulatory domain 1-binding factor 16), ZFP516, EHMT1 (euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1), BMP7, некоторые формы микроРНК. PPAR γ принимает активное участие в программе дифференцировки не только белых, но и бурых адипоцитов и индуцирует экспрессию *UCP-1* в процессе адипогенеза. Важнейшим регулятором дифференциации термогенных адипоцитов является PRDM16, который подавляет экспрессию генов мышечных клеток, фибробластов и белых адипоцитов. Под влиянием PRDM16, тесно взаимодействующего с PPAR γ и другими адипогенными факторами транскрипции, бурые преадипоциты трансформируются в классические зрелые бурые жировые клетки, характеризующиеся экспрессией *UCP-1*, *PGC-1 α* , *PRDM16*, *CIDEA* (cell death-inducing DFFA-like effector A) [38, 39].

По сравнению с бурыми адипоцитами, бежевые жировые клетки характеризуются более выраженной гетерогенностью. Их подтипы определяются не только локализацией, но и характером активирующих факторов. Бежевые адипоциты формируются при задействовании 3 основных процессов: 1) путем пролиферации и *de novo* дифференциации из различных пулов предшественников; 2) путем трансдифференциации зрелых белых адипоцитов; 3) путем активации «дремлющих» бежевых клеток [40]. Предшественники бежевых адипоцитов экспрессируют гены *SMA* (smooth muscle actin), *Myh11* (myosin heavy chain 11), *Pdgfra* и *Pdgfrb*. Кроме того, ряд бежевых клеток-прогениторов характеризуется маркерами Pax3, Myh5, CD81 [39, 43]. Зрелые бежевые адипоциты имеют некоторые маркеры, присущие белым и бурым адипоцитам, а также собственные отличительные маркеры, включая CD137, Tbx1 (T-box 1), Tmem 26 (transmembrane protein 26), Cited1 (Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 1), Shox2 (short stature homeobox 2), Dio2 (iodothyronine deiodinase 2), PGC-1 α [39, 41, 42]. Трансдифференциация белых адипоцитов в бежевые является обратимой. Конверсия бежевого фенотипа в белый (побеление) сопровождается отчетливым сокращением количества митохондрий вследствие

митофагии — селективной формы аутофагии в отношении митохондриальной деградации. Блокада аутофагии путем делеции генов *Atg5* (autophagy related 5) либо *Atg12* предотвращает переход бежевых адипоцитов в белые даже после отмены действия внешних стимулов [43].

Множество внутренних и внешних факторов принимают участие в активации бурых адипоцитов и браунинге белой ЖТ. Низкая температура окружающей среды — классический активатор термогенеза как у животных, так и у человека. Холод стимулирует терморепцепторы кожи, что, в свою очередь, активирует нейроны гипоталамических ядер, регулирующие температуру тела. Эfferентные сигналы, поступающие к симпатическим нервным терминалам, являются триггером для выработки норадреналина. Норадреналин связывается с $\beta 3$ -адренергическими рецепторами, расположенными на термогенных адипоцитах, и активирует внутриклеточный сигнальный каскад с участием аденилатциклазы и 3,5-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Протеинкиназа А (ПКА), активированная цАМФ, инициирует липолиз в бурых адипоцитах путем фосфорилирования гормон-чувствительной липазы, адипоцитарной триглицеридлипазы и перилипина. В результате образуются СЖК, служащие основным субстратом термогенеза. Помимо внутриклеточного пула ТГ, термогенные адипоциты используют в качестве источника энергии циркулирующие в сосудистом русле липиды, аминокислоты, а также глюкозу, на долю которой в качестве энергетического субстрата приходится до 10% [44]. Адренергическая стимуляция с вовлечением цАМФ повышает транскрипцию GLUT1 и способствует его транслокации к клеточной мембране, в то время как инсулин путем воздействия на фосфатидилинозитол-3-киназу индуцирует транслокацию GLUT4. При поступлении в термогенный адипоцит до 25% глюкозы подвергается гликолизу, остальное количество используется для липогенеза *de novo* и реакций окисления жирных кислот [45]. Идентифицирован особый тип бежевых адипоцитов, использующих глюкозу как приоритетный метаболический субстрат (g-beige adipocyte) [39]. Хроническая норадренергическая стимуляция индуцирует не только термогенез, но и процессы тканевого роста (гиперплазию, гипертрофию клеток) и браунинга. Тиреоидные гормоны повышают чувствительность к адренергическим стимулам. Высокая экспрессия дейодиназы 2 типа (Dio2) является одним из характерных свойств бурой ЖТ. Dio2 конвертирует тироксин в трийодтиронин, представляющий критическую значимость для реализации термогенной функции [42].

У животных увеличение количества бежевых адипоцитов отмечается при возрастании физической активности, что обусловлено эффектом ряда миокинов — ирисина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), лактата. Убедительных данных о воздействии физической нагрузки на бурые и бежевые адипоциты человека в настоящее время не получено. Прием пищи сопряжен с активацией термогенеза; ряд пищевых компонентов (капсаицин, ресвератрол, куркумин, ментол, катехины, кофеин) оказывает особо отчетливое стимулирующее влияние на термогенные адипоциты. К числу гормональных активаторов термогенеза, помимо тиреоидных гормонов, относятся инсулин, лептин, адипонектин, глюкагоноподобный пептид-1, эстрадиол,

натрийуретические пептиды, орексины. Помимо пациентов с феохромоцитомой, активация браунинга отмечается у больных с ожоговой травмой (как результат хронического воздействия норадреналина вследствие перенесенного тяжелого стресса), у пациентов с кахексией на фоне онкопатологии. Активация бурых и бежевых адипоцитов прослеживается под действием адренергических препаратов (эфедрина, мирабегрона), при назначении тиазолидиндионов. Применение неселективного бета-блокатора пропранолола, напротив, снижает захват ^{18}F -ФДГ по данным ПЭТ/КТ [30, 39, 46]. Помимо основного, UCP-1-зависимого механизма, бежевые адипоциты могут осуществлять термогенез при задействовании альтернативных механизмов — фосфокреатин/креатинфутильного цикла, АТФ-зависимого кальциевого цикла, АМПК-зависимого термогенеза и др. [43].

Браунинг белой ЖТ происходит с участием клеток иммунной системы, в том числе макрофагов. Индукция бежевого адипогенеза начинается с клиренса макрофагами погибших белых адипоцитов, лишь вслед за этим активируется рекрутирование бежевых адипогенных прогениторов. Кроме того, макрофаги, как и нервные волокна, секретируют норадреналин, усиливающий процессы браунинга [39]. В ряде исследований было отмечено, что грудное вскармливание у детей снижает риск развития ожирения. Н. Yu и соавт. показали, что к числу активаторов браунинга у младенцев относятся специфические липидные медиаторы алкилглицерины (АКГ), входящие в состав грудного молока. В макрофагах грудного ребенка АКГ метаболизируются в тромбоцит-активирующий фактор (ТАФ), который индуцирует выработку ИЛ-6. В свою очередь, ИЛ-6 активирует JAK/STAT-сигнальные пути (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription signaling pathway) в белых адипоцитах и индуцирует браунинг. Дефицит АКГ в раннем детском возрасте приводит к преждевременной потере термогенных адипоцитов, что повышает риск ожирения (рис. 2) [47].

Основные функции

Бурая ЖТ сохранилась в процессе эволюции млекопитающих как надежная защитная система от гипотермии. Она является важнейшим регулятором температуры у детей в период новорожденности, когда мышцы и, соответственно, сократительный термогенез еще недостаточно развиты [48]. У животных также подтверждена отчетливая роль бурой

ЖТ в регуляции температуры тела и энергобаланса. Нокаутирование *UCP-1* у мышей сопровождается нарушением индуцированного едой термогенеза, увеличением массы тела. Трансплантация бурых адипоцитов повышает энергозатраты у мышей-реципиентов и устраняет ожирение [49]. Несмотря на отсутствие стандартизированного протокола (температурный режим, питание, выборка без учета сведений о сопутствующей патологии), целый ряд тщательно контролируемых исследований продемонстрировал весомый вклад бурой ЖТ в энергобаланс у взрослого человека при воздействии холодом. Например, по данным V. Ouellet и соавт. (2012), активация бурой ЖТ холодом у молодых людей способна увеличить энергозатраты за счет термогенеза на 80% (нельзя исключить, что столь высокие показатели энергозатрат

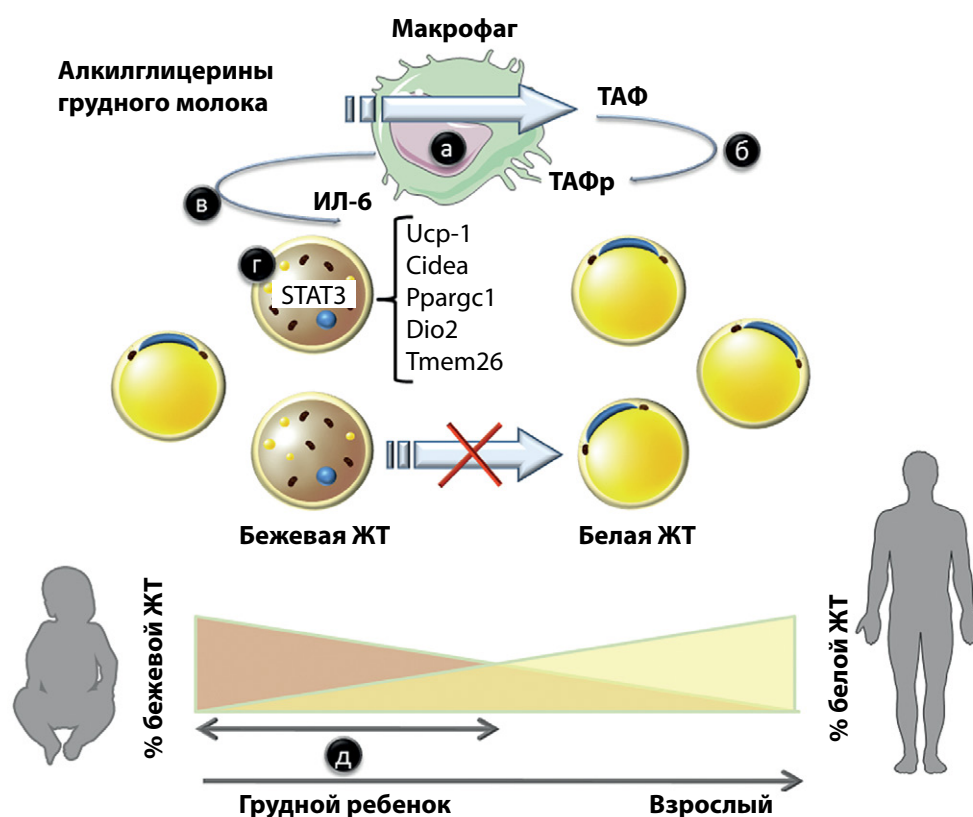


Рисунок 2. Липиды грудного молока алкилглицерины (АКГ) индуцируют браунинг белых адипоцитов у младенцев: а) АКГ грудного молока в макрофагах ребенка метаболизируются в тромбоцит-активирующий фактор (ТАФ); б) активация рецепторов ТАФ (ТАФр) индуцирует выработку интерлейкина-6 (ИЛ-6); в) ИЛ-6 активирует JAK/STAT-сигнальные пути в белых адипоцитах и индуцирует их браунинг; г) влияние АКГ на белую жировую ткань отмечается лишь в раннем детском возрасте, у взрослых людей АКГ-сигналы инактивируются (адаптировано из работы Н. Йо и соавт., 2019) [47].

Сокращения: Ucp-1 — uncouple protein-1; Cidea — cell death-inducing DFFA-like effector a); Tmem26 — transmembrane protein 26; Dio2 — iodothyronine deiodinase 2; Ppargc1 — Peroxisome proliferator-activated receptor-g coactivator 1 α ; JAK/STAT — Janus kinase/signal transducers and activators of transcription.

в большей мере были обусловлены мышечной дрожью, т.е. сократительным термогенезом). Согласно другим расчетам, роль бурой ЖТ в энергобалансе у взрослых людей гораздо более скромная, энергозатраты составляют лишь 7% при массе бурой ЖТ 100 г и 6,3% при массе белой ЖТ 15 кг [51]. Согласно исследованию О. Muzik и соавт. (2012), вклад бурой ЖТ в ежедневные энергозатраты не превышает 15–25 ккал. Это означает, что пациенту с ожирением потребуется 15 лет для снижения массы тела на 20 кг при условии постоянной активности бурого жира. В данной работе существенным ограничением мог быть крайне короткий период стимуляции бурой ЖТ, составивший 30 мин. В исследовании М. Chondronikola и соавт. (2014) с использованием длительного, 5-часового протокола установлено, что у здорового человека 50–100 мл бурой ЖТ увеличивает энергозатраты на 150–300 ккал в сутки. Таким образом, в настоящее время сведения о роли бурой ЖТ в поддержании энергобаланса во взрослой популяции достаточно противоречивы. Тем не менее, следует учесть, что ожирение является результатом длительного положительного энергобаланса. Постоянное превышение должного калоража лишь на 25 ккал в сутки приводит в конечном итоге к увеличению массы тела на 10 кг в течение 10 лет. Соответственно, даже умеренная эпизодическая активность бурой ЖТ может оказывать значимый кумулятивный эффект на энергобаланс и массу тела [51].

Экспериментальные данные у животных убедительно демонстрируют роль термогенных адипоцитов в регуляции углеводного и липидного обменов. Под влиянием низких температур у мышей с ожирением повышается толерантность к глюкозе, бурая ЖТ обеспечивает до 75% общего клиренса глюкозы и до 50% клиренса ТГ в кровяном русле. Трансплантация термогенных адипоцитов улучшает инсулинстимулированный захват глюкозы в бурой и белой ЖТ, а также в миокарде. Уменьшение инсулинорезистентности достигается и благодаря способности термогенных адипоцитов уменьшать фиброз внеклеточного матрикса в белой ЖТ [39]. Блокада браунинга сопровождается развитием тканеспецифичной инсулинорезистентности на уровне печени и белой ЖТ [37]. Исследования у человека также свидетельствуют, что высокая активность термогенных адипоцитов ассоциирована с улучшением контроля гликемии и липидного профиля независимо от возраста, пола и массы тела. Согласно расчетам, 70 мл активированной бурой ЖТ способны утилизировать из сосудистого русла до 20–30 г глюкозы в течение суток. Краткосрочная холодовая акклиматизация повышает чувствительность к инсулину на 43% у больных с СД2 [49]. Важно, что положительное влияние на метаболизм глюкозы у человека прослеживается не только при воздействии холодом, но и в условиях термонейтральности [53].

Бурые и бежевые адипоциты секретируют множество биологически активных веществ (см. рис. 2). По аналогии с адипокинами, вырабатываемыми в белой ЖТ, эти вещества получили название батокины (brown adipose tissue, BAT, — batokines). Ряд батокінов аутокринно либо паракринно влияет на термогенную функцию, активируя либо ингибируя ее. Так, батокін эпендим-связанный протеин-1 (ependymin-related protein 1, EDR1) относится к числу важнейших факторов дифференциации термогенных адипоцитов. Гомолог 2 протеина Slit (Slit homolog protein 2, SLIT2), продуцируемый бурой ЖТ, способствует ее активации с последующим усилением клиренса глюкозы. Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) обеспечивает ангиогенез, а также перфузию, необходимую для доступа термогенных субстратов и рассеивания тепла. Костный морфогенетический протеин BMP8b играет важную роль как в развитии местного сосудистого русла, так и роста нервных волокон [31]. К числу батокінов, повышающих термогенную активность, относятся жирные кислоты, аденозин, оксид азота. Секретируемые эндоканнабиноиды угнетают термогенез. Бурые и бежевые адипоциты секретируют также эндокринные факторы, тем самым оказывая регуляторный контроль над органами и тканями, вовлеченными в метаболический гомеостаз. Например, нейрегулин-4 (neuregulin-4, NRG4) индуцирует рост симпатических аксонов и ангиогенез, а также подавляет в печени липогенез *de novo*, тем самым снижая инсулинорезистентность и оказывая протективное влияние на развитие жирового стеатоза. Фактор роста фибробластов 21 (fibroblast growth

factor 21, FGF21) продуцируется печенью (основной источник), мышечной тканью, поджелудочной железой, белыми и бурыми адипоцитами. FGF21 принимает активное участие в экспрессии термогенных генов, а также в регуляции метаболизма липидов, желчных кислот и глюкозы. Интерлейкин-6 — цитокин, вырабатываемый скелетными мышцами, Т-хелперами, белыми жировыми клетками, а также активированными термогенными адипоцитами. Трансплантация бурой ЖТ у мышей с ожирением, индуцированным приемом высококалорийной пищи, сопровождается устранением гипергликемии, повышением чувствительности к инсулину, снижением массы тела, возрастанием уровня FGF21. Улучшения метаболических показателей не наблюдается при пересадке бурой ЖТ от мышей, нокаутированных по ИЛ-6. В неактивном состоянии бурые адипоциты вырабатывают большое количество миостатина — ключевого фактора мышечного роста, что снижает функциональные возможности скелетной мускулатуры. При активации бурой жировой ткани секреция миостатина, напротив, уменьшается, что сопровождается усилением развития мышечных волокон [31, 54]. Обсуждается роль бурой ЖТ в регуляции аппетита. FGF21, помимо активации браунинга и благоприятного влияния на углеводный и жировой обмен, снижает удовольствие от приема особо калорийной, сладкой пищи. Секретин, вырабатываемый в желудке в ответ на прием пищи, поступает в бурые адипоциты из сосудистого русла. Секретин индуцирует прандиальный термогенез и усиливает чувство насыщения на уровне ЦНС через афферентные нервные волокна (рис. 3) [31].

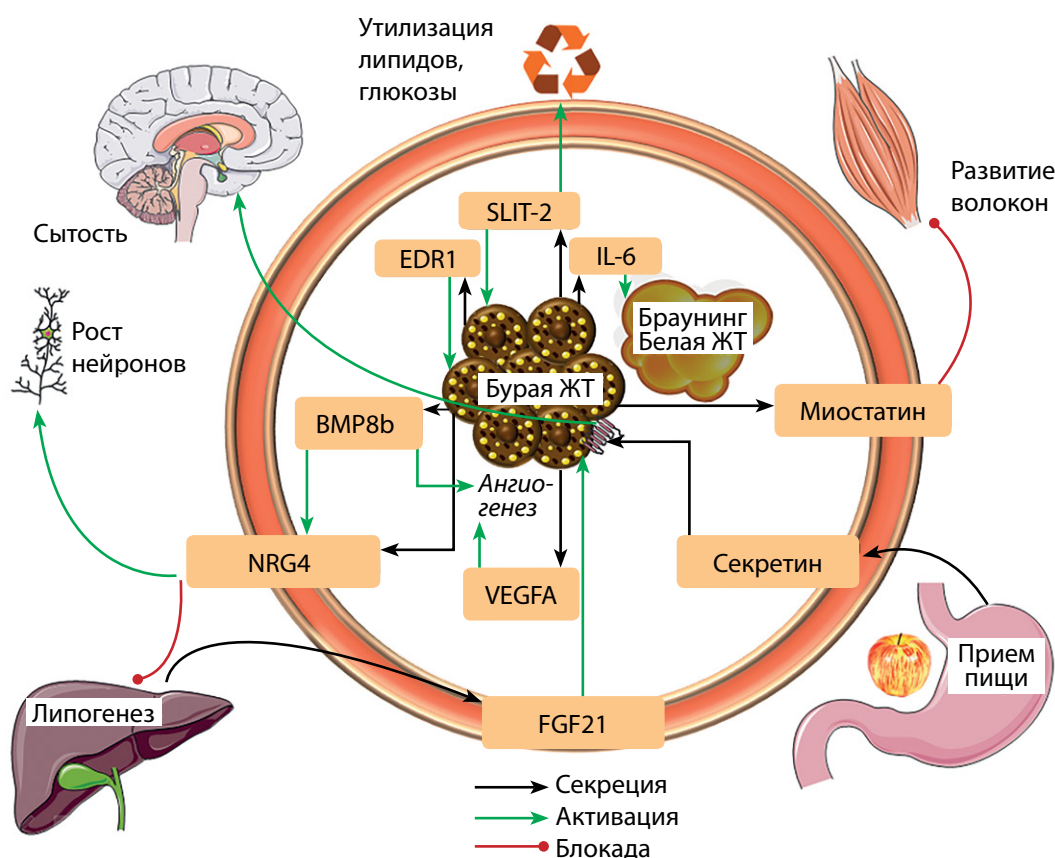


Рисунок 3. Аутокринные, паракринные и эндокринные эффекты батокінов (адаптировано из работы С. Scheele и соавт., 2020) [31].

Сокращения: EDR1 — ependymin-related protein 1; SLIT-2 — Slit homolog protein 2; IL-6 — интерлейкин-6; FGF21 — fibroblast growth factor 21; NRG4 — neuregulin-4; VEGFA — vascular endothelial growth factor A; BMP8b — bone morphogenetic protein 8b.

По данным сравнительного протеомного анализа белых и бурых адипоцитов человека, секретом бурой ЖТ содержит свыше 100 специфических протеинов, продуцируемых исключительно термогенными адипоцитами [55]. В целом биологические функции термогенных адипоцитов играют важнейшую роль в поддержании метаболического здоровья. Т. Becher и соавт. (2021) провели ретроспективную оценку данных ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ у 52 487 человек, исследования проводились без предварительной активации адипоцитов. У людей с подтвержденным наличием бурой ЖТ констатируется более редкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, артериальной гипертензии, цереброваскулярной патологии, сердечной недостаточности), а также СД2 и дислипидемии. Положительный эффект присутствия бурой ЖТ более отчетливо прослеживался у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [56].

Влияние ожирения

Количество термогенных адипоцитов и их активность у больных ожирением снижены, что обусловлено нарушением клеточной пролиферации и дифференциации преадипоцитов, активацией их апоптоза. Предположительно, в основе этих изменений лежат как минимум 4 ключевых механизма: 1) развитие резистентности к катехоламинам, которое характеризуется снижением синтеза норадреналина и β -адренергических рецепторов, а также нарушением проведения внутриклеточных сигналов, задействованных в опосредованной ПКА пролиферации клеток; 2) ожирение приводит к инфильтрации как белой, так и бурой ЖТ М1 макрофагами, участвующими в клиренсе норадреналина и синтезе провоспалительных цитокинов. Транскрипционный фактор NF- κ B (Nuclear factor kappa B) подавляет ПКА-опосредованную пролиферацию клеток и их дифференциацию путем блокады экспрессии генов *PPAR γ* и *C/EBP* (CCAAT-enhancer-binding proteins). Повышение содержания провоспалительного цитокина ФНО- α служит триггером клеточного апоптоза; 3) стресс эндоплазматического ретикула при выраженном ожирении приводит к гиперактивации системы ответа на мисфолдинг белков UPR (unfolded protein response), что также способствует апоптозу клеток; 4) при ожирении нарушается биогенез митохондрий с последующим накоплением активных форм кислорода, их чрезмерная концентрация приводит к оксидативному стрессу и апоптозу преадипоцитов [26].

Терапевтический потенциал

Термогенные адипоциты играют важнейшую роль в регуляции энергобаланса, углеводного и жирового обмена. В связи с этим их активация представляется чрезвычайно перспективным методом лечения ожирения и СД2. С этой целью за последние годы было изучено множество фармакологических препаратов (селективные β 3-адренергические агонисты, тиазолидиндионы, агонисты тиреоидных и глюкокортикоидных рецепторов, экстракты нутриентов и др.), однако реальный успех в клинических исследованиях не был достигнут либо в связи с недостаточным эффектом на метаболизм, либо в связи с нежелательными явлениями [57]. В настоящее время разрабатываются принципиально новые подходы к активации бурых и бежевых адипоцитов. Изучаются сигнальные пути

альтернативных, не связанных с UCP-1 механизмов термогенеза. Определяется возможность генетической терапии, позволяющей проводить модификацию адипогенеза бурых адипоцитов. Проводится оценка эффективности применения аналогов батокинов. Разрабатываются системы таргетной доставки активаторов термогенных адипоцитов — функциональные наночастицы и липидные нанотранспортеры. Для успешной разработки эффективных методов лечения необходимы новые методики визуализации и стандартизированные протоколы исследований, позволяющие более точно определять количество, структуру и функции бурой ЖТ [58].

КОСТНО-МОЗГОВАЯ (ЖЕЛТАЯ) ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Костный мозг содержит гемопоэтические и мезенхимальные стволовые клетки, а также их прогениторные клетки, находящиеся на разных стадиях дифференциации и коммитирования. Условно выделяют два вида костного мозга: активно участвующий в гемопоэзе красный мозг и насыщенный адипоцитами желтый мозг [59]. О наличии желтого жира в костях скелета было известно свыше 150 лет назад, первые представления появились в связи с расследованиями случаев отравления мышьяком. Многие годы адипоцитам костного мозга (КМАд) отводилась роль инертных филлеров, заполняющих костные полости при низком содержании костной массы либо нарушении гемопоэза. Учитывая строго изолированную локализацию и мощную иммунную защиту, изучение этого вида адипоцитов сопряжено с объективными трудностями. Кроме того, свойства КМАд во многом определяются их конкретным расположением (позвоночник либо бедренная кость, дистальные либо проксимальные отделы трубчатых костей) [60]. Сведения о взаимосвязи желтой ЖТ с остеопорозом, старением, ожирением, СД2, нервной анорексией, онкологическими заболеваниями и рядом других состояний и заболеваний накопились к началу 70-х годов прошлого столетия. С этого времени в литературных источниках начал использоваться термин «костно-мозговая жировая ткань» (КМЖТ). На сегодняшний день данный термин является основным для определения функционально интегрированной ткани, сформированной КМАд и их предшественниками [61]. Механизмы адипогенеза и физиологическая значимость КМЖТ стали уточняться лишь в последнее десятилетие. Исследования показали, что КМЖТ играет важную роль в регуляции как локальных процессов — гемопоэза и костного ремоделирования, так и общего гомеостаза [62].

Структура

КМЖТ включает гетерогенную популяцию адипоцитов и их предшественников. Морфологически адипоциты КМЖТ идентичны адипоцитам белой жировой ткани. КМАд представляют собой унилокулярные клетки, желтая окраска обусловлена большим количеством каротиноидов в липидных каплях. КМЖТ состоит из двух подтипов — конститутивного и регулируемого, отличающихся по локализации, составу липидов и генной экспрессии. Регулируемая КМЖТ (pКМЖТ), формирующаяся вскоре после постнатального периода развития, располагается преимущественно в проксимальных отделах скелета

в виде небольших вкраплений в зоны активного гемопоэза (красный мозг). По определению, рКМЖТ реагирует на множество факторов окружающей среды, количество и объем адипоцитов уменьшаются либо возрастают в ответ на изменения содержания нутриентов, гормонов, физическую нагрузку и др. Липиды адипоцитов рКМЖТ содержат насыщенные жирные кислоты. Конститутивная КМЖТ (кКМЖТ), появляющаяся на более ранней постнатальной стадии, локализована в дистальных регионах скелета, данный подтип слабо подвержен воздействию окружающих стимулов, в состав липидов входят ненасыщенные жирные кислоты. Клеточный состав дистальных отделов более однородный и представлен преимущественно адипоцитами (желтый мозг) [60, 63].

По сравнению с подкожными адипоцитами КМАд характеризуются незначительной липолитической активностью при адренергической стимуляции. Резистентность к β -адренергическим сигналам более отчетлива в дистальных регионах скелета, где располагается кКМЖТ. Эта особенность метаболизма липидов объясняет отсутствие значимого уменьшения количества КМЖТ в ответ на снижение калоража. Кроме того, по сравнению с белыми адипоцитами, желтые адипоциты более активно поглощают глюкозу, оставаясь при этом резистентными к ее инсулинстимулированному захвату [64]. В ряде отделов скелета в небольшом количестве могут присутствовать мультилокулярные адипоциты, не обладающие термогенными свойствами [60, 63].

Локализация

КМЖТ располагается в нише костного мозга, которая содержит клетки гемопоэтического и мезенхимного происхождения, находящиеся на разной стадии развития. Гемопоэтические клетки преобладают, они включают эритроциты, нейтрофилы, лейкоциты, тромбоциты и гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). ГСК являются мультипотентными клетками, дающими начало миелоидной, лимфоидной и эритроидной линиям. К мезенхимным элементам относятся мезенхимные стволовые клетки (МСК), остеобласты, стромальные фибробласты и адипоциты [7, 8]. Наибольшее количество КМЖТ определяется в длинных трубчатых костях; в меньшем количестве она присутствует в позвоночнике, груди, ребрах, костях таза. В зависимости от объема периферических депо на долю КМЖТ может приходиться от 1 до 30% от всей массы жировой ткани здорового взрослого человека. По данным ПЭТ/КТ, объем КМЖТ в среднем составляет 1142 ± 410 см³, масса — 1,35 кг (от 0,5 до 3 кг) [63].

Развитие, адипогенез

Внутриутробно и у новорожденных костный мозг практически полностью представлен гемопоэтической тканью, характерная красная окраска обусловлена гемоглобином. Постепенное накопление КМЖТ начинается у новорожденных с дистальных фаланг, продолжается в аппендикулярных отделах скелета (от диафизов к дистальным и проксимальным зонам длинных костей) и завершается в его осевых отделах. Уже к 25 годам у человека 70% костного мозга состоит из КМЖТ, по мере старения организма ее количество продолжает возрастать [67]. КМАд берут начало от мозговых скелетных стволовых клеток (МССК), которые также являются предшественни-

ками остеобластов и хондроцитов. Фенотип ранних прогениторов адипоцитов неизвестен; предположительно, это клетки, характеризующиеся экспрессией остерикса (*osterix*) — фактора транскрипции остеобластогенеза, нестина (*nestin*) — маркера нейрональных прогениторов, а также рецепторов лептина [68]. С помощью метода scRNA-sq были открыты специфические предшественники костномозговых адипоцитов, получившие название MALPs (*marrow adipogenic lineage precursors*). Данные клетки не присутствуют в других жировых депо. MALPs формируются на поздних этапах дифференциации и экспрессируют характерные для адипоцитов маркеры, но не содержат липидных капель [10]. Дифференциация МССК в остеобласты и адипоциты регулируется специфическими факторами транскрипции. Детерминирование остеобластной линии на ранней стадии обеспечивают RUNX2 (*Runt-related transcription factor 2*), остерикс; терминальная дифференцировка находится под контролем коллагена 1 типа, лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета RANCL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) и остеокальцина. За адипогенную дифференцировку на ранних этапах ответственны PPAR γ , CREB, члены семейства C/EBP; терминальная дифференцировка происходит с участием PPAR γ , связывающего жирные кислоты протеина-4 (FABP4), перилипина 2 (Plin2), синтазы жирных кислот [60]. Адипогенная либо остеогенная направленность дифференциации МССК контролируется также гормонами, в том числе лептином, эстрогенами, грелином, паратгормоном, гормоном роста. Изменение варианта дифференцировки может происходить под влиянием множества эндогенных и экзогенных факторов, включая нутриенты, физическую нагрузку, медикаменты, заболевания и др. [11]. Зрелые КМАд экспрессируют поздние адипогенные гены *AdipoQ*, *GLUT4*, *FABP4*, *LPL*, *PLIN1*, *ZFP423*. У мышей линии C57BL/6 из костного мозга голени выделена группа адипоцитов, экспрессирующая гены как белой, так и бурой жировой ткани [4]. Тем не менее данный подтип КМАд не экспрессирует важнейший маркер термогенных адипоцитов UCP-1 как во время дифференциации, так и при адренергической стимуляции; возможности терморегуляции низкие [70].

Основные функции

Ниша костного мозга — анатомическая и функциональная структура, которая интегрирует эндокринные, аутокринные и паракринные сигналы для обеспечения общего гомеостаза и является уникальным домом для множества стволовых клеток. Доступность энергетических субстратов является важнейшим предиктором клеточной пролиферации. Клетки костного мозга тесно взаимодействуют друг с другом, например, остеобласты играют ключевую роль в поддержании гемопоэтической ниши [7]. В течение долгого времени предполагалось, что КМАд является исключительно негативным регулятором остеосинтеза и гемопоэза. Увеличение объема КМЖТ зачастую ассоциировано со снижением минеральной плотности костной ткани и повышением риска переломов у людей пожилого возраста [71]. У животных при ожирении и старении повышение содержания костномозговой жировой ткани сопровождается нарушением функции ГСК и МСК [14]. КМАд и их прогениторы

считаются важнейшими медиаторами прогрессии и метастазирования злокачественных новообразований костей и гемобластозов [72]. Концепция метаболической конкуренции недавно была предложена для объяснения механизмов роста злокачественных опухолей. С учетом гиперметаболических свойств, злокачественные клетки в борьбе за метаболические субстраты побеждают другие клетки, располагающиеся в микроокружении опухоли. В конечном итоге это приводит к истощению энергетических резервов регуляторных Т-клеток. Примером может служить множественная миелома, при которой инфильтрация ниши опухолью сопровождается активной утилизацией липидов костномозговых адипоцитов. Более того, клетки миеломы приобретают фенотип адипоцитов, данное преобразование получило название «адипомимикрия». Лишенные необходимых энергетических субстратов остеобласты не могут в должной мере обеспечивать костеобразование, что наблюдается у больных с данным заболеванием [74].

Вполне логично, что в условиях жестко фиксированного пространства костной полости экспансия КМЖТ оставляет меньше места для других клеточных линий, и наоборот. Тем не менее исследования последних лет показали, что взаимоотношения между КМАд и соседними клетками гораздо более сложные и, конечно, не ограничиваются конкурентной борьбой за свободное пространство [59]. Прежде всего, костномозговые адипоциты являются поставщиками энергии для процессов гемопоэза и костного ремоделирования в физиологических условиях, о чем свидетельствует наличие большого запаса ТГ в липидных каплях. Метаболизм липидов в костномозговых адипоцитах изучен недостаточно в связи со сложностями их изоляции и наблюдения *in vitro* [74]. В работе С. Attane и соавт. (2020) было показано, что КМАд не способны вырабатывать СЖК при адренергической стимуляции, что обусловлено низким содержанием моноацилглицеринлипазы. Эта особенность объясняет отсутствие катаболической реакции КМЖТ в ответ на депривацию нутриентов и предопределяет высокое содержание моноацилглицерина и холестерина в липидных каплях адипоцитов. Тем не менее данные световой микроскопии подтверждают продукцию СЖК костномозговыми адипоцитами и их доставку к трем ключевым зонам: эндотелию, гемопоэтическим и костным клеткам. Учитывая слабую реакцию на адренергические стимулы, липолиз в КМАд может быть индуцирован альтернативным способом. Таким альтернативным активатором липолиза может являться, в частности, паратгормон, рецепторы к которому в большом количестве присутствуют на КМАд. Назначение терипаратида пациентам с остеопорозом сопровождается не только увеличением костной массы, но и снижением содержания общего холестерина, ТГ, а также массы тела. По экспериментальным данным, эти системные эффекты обусловлены прямым влиянием паратгормона на процессы липолиза и утилизации жирных кислот как в периферических жировых депо, так и в КМЖТ [74].

Помимо запаса липидов, КМЖТ осуществляет секрецию гормонов, липидных метаболитов, цитокинов и других биологически активных веществ. Важнейшими адипокинами, вырабатываемыми КМЖТ, являются лептин и адипонектин. К числу других паракринных и эндокрин-

ных факторов относятся RANKL, фактор стволовых клеток (ФСК), дипептидилпептидаза-4, интерлейкины ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, цитокин ФНО- α , хемокин (С-Х-С мотив) лиганда 12 (CXCL12) и др. [62]. По данным С. Attane и соавт. (2020), протеомы и секретомы КМЖТ и белой ЖТ практически сопоставимы. Адипокины, вырабатываемые КМАд, оказывают отчетливое влияние на гемопоэз и костное ремоделирование. Кости скелета имеют хорошее кровоснабжение, на его долю приходится до 10% сердечного выброса. Через эндостальные артериолы адипокины КМАд поступают в системный кровоток [59].

Снижение массы тела на фоне ограничения калоража сопровождается повышением уровня адипонектина в крови. Основным источником адипонектина в этот период является КМЖТ. Повышая чувствительность тканей к инсулину, адипонектин влияет на общий гомеостаз организма [76]. На уровне костного мозга адипонектин подавляет дифференциацию адипоцитов и усиливает дифференциацию остеобластов, улучшает выживаемость клеток крови у животных после лучевого воздействия. Лептин регулирует костный метаболизм как минимум на трех уровнях: 1) снижает костеобразование путем активации JAK/STAT сигналов в МСК; 2) усиливает костную резорбцию, повышая симпатическую активность на уровне ствола мозга; 3) уменьшает костную резорбцию путем активации нейронов дугообразных ядер гипоталамуса, вырабатывающих кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт, что приводит к снижению содержания RANKL [77]. КМАд являются важнейшим источником хемокина CXCL12, который участвует в хемотаксисе, хоуминге и выживании ГСК. Вырабатываемый КМАд ФСК индуцирует дифференцировку предшественников лимфоцитов и эритроцитов, кроме того, он обеспечивает регенерацию ГСК и восстановление гемопоэза после лучевой терапии [66, 78]. У трансгенных мышей потеря периферической ЖТ, индуцированная дифтерийным токсином, не сказывается на остеогенезе, в то время как абляция КМЖТ сопровождается значимым увеличением костной массы, активацией рецепторов костного морфогенетического протеина и эпидермального фактора роста [79]. По данным L. Zhong и соавт. (2021), важнейший вклад в регуляцию костного ремоделирования и гемопоэза вносят предшественники костномозговых адипоцитов MALPs. Данные клетки в большом количестве секретируют RANKL и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКФ), играющие критическую роль в формировании остеокластов. У экспериментальных мышей, характеризующихся дефицитом RANCL в указанных клетках-предшественниках, наблюдалось увеличение трабекулярной костной массы на 60–100%, снижение количества остеокластов. Авторы пришли к выводу, что именно MALPs являются ключевыми клетками, контролирующими костное ремоделирование как у здорового человека, так и при патологических состояниях. MALPs также подавляют остеогенез, их абляция приводит к снижению содержания в костном мозге антагонистов костных морфогенетических протеинов Grem1 (gremlin 1), Chrdl1 (Chordin Like 1). Кроме того, в объеме, превышающем секреторные возможности любых других мезенхимальных популяций, MALPs вырабатывают важнейшие факторы, регулирующие гемопоэз и ангиогенез, включая CXCL12, ФСК, адипонектин, VEGFA, ангиопоэтин-1 и др. (рис. 4) [80].

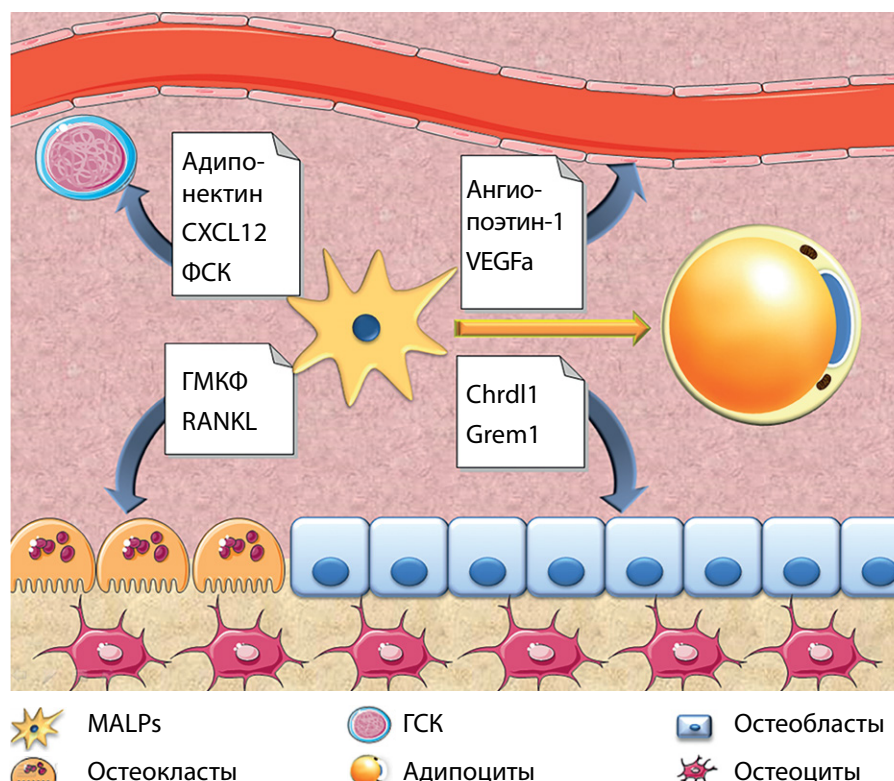


Рисунок 4. Регуляторное влияние предшественников адипоцитов MALPs на клетки костного мозга (адаптировано из работы L. Chong и соавт., 2021) [80].

Сокращения: MALPs — marrow adipogenic lineage precursors; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ФСК — фактор стволовых клеток; ГМКФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; RANKL — receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, Grem1 — Gremlin 1, Chrdl1 — Chordin Like 1; CXCL12 — хемокин (C-X-C мотив) лиганда 12.

Влияние ожирения

Результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных влиянию ожирения на КМЖТ, достаточно противоречивы. У животных с ожирением увеличение объема КМЖТ отмечается в подавляющем большинстве работ. Например, у мышей линии C57BL/6, склонных к развитию ожирения и диабета, высококалорийный рацион индуцирует экспансию КМЖТ; переход на стандартный корм сопровождается восстановлением ее обычного содержания. В отличие от подкожной жировой ткани, экспансия КМЖТ на фоне избыточного питания не сопровождается повышением экспрессии провоспалительных генов; инфильтрации макрофагами, развития фиброза и инсулинорезистентности не наблюдается [60,81]. Учитывая инвазивность процедуры костной биопсии, изучение КМЖТ у человека в основном проводится с помощью МРТ, КТ либо ПЭТ/КТ [71]. Оценка взаимосвязи между ИМТ и состоянием КМЖТ у людей началась сравнительно недавно. В некоторых исследованиях указанной взаимосвязи не выявлено [31]. В работе М. А. Bredella и соавт. (2011) отмечена положительная ассоциация между количеством висцерального жира и КМЖТ. У больных СД2 не всегда прослеживается зависимость между состоянием КМЖТ и массой тела, тем не менее, установлена прямая связь с показателями HbA_{1c}. Сахарный диабет приводит к ремоделированию костного мозга — обеднению сети микрососудов, сенсорных нервов, апоптозу гемопоэтических прогениторов, накоплению КМЖТ [83].

У животных и человека резкое ограничение суточного калоража сопровождается парадоксальной гипертрофией

и гиперплазией КМАд. У пациенток с нервной анорексией КМЖТ может составлять до 30% от общего объема жировых депо. Экспансия КМЖТ в условиях резкого дефицита питания может быть обусловлена повышением содержания кортизола, грелина, либо гиполептинемией. Гипотетически КМЖТ является стратегическим резервом энергии, обеспечивающим важнейшие функции костного мозга в условиях голода [84]. Экспансия КМЖТ отмечается также при остеопорозе, дефиците эстрогенов, гиперкортицизме, алкогольной зависимости, назначении тиазолидиндионов, глюкокортикоидов, химиотерапии, лучевой терапии. В большинстве случаев это ассоциировано со снижением минеральной плотности кости, умеренными либо выраженными нарушениями гемопоэза. Уменьшение объема КМЖТ наблюдается при физической нагрузке, воздействии низких температур, метформина, паратормона [85].

Терапевтический потенциал

Многие фармакологические соединения подавляют экспансию КМЖТ, к ним относятся ресвератрол, комбинация витамина D с кверцетином, ранелат стронция, различные оксистеролы и др. Тем не менее дефицит фундаментальных данных о процессах адипогенеза, метаболизме липидов, реальных взаимоотношениях клеток костномозговой ниши не позволяет в настоящее время судить о целесообразности прямого воздействия на адипогенную дифференцировку КМАд. Дальнейшие исследования свойств и функций КМЖТ будут способствовать разработке инновационных методов терапии злокачественных новообразований костей и гемобластозов, остеопороза и других метаболических заболеваний [62, 66, 83].

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РОЗОВЫЕ АДИПОЦИТЫ

Молочная железа (МЖ) состоит преимущественно из эпителиальных клеток и окружающей ее стромы. Вне лактации белая ЖТ стромы составляет основную массу железы [86]. Дедифференциация, трансдифференциация и репрограммирование — важнейшие звенья тканевого ремоделирования, которое отмечается в МЖ во время лактационного цикла. Основные стадии лактационного цикла включают беременность, лактацию и инволюцию [87]. Розовые адипоциты были идентифицированы в 2004 г. группой итальянских исследователей, возглавляемой S. Cinti [88]. Данные клетки, формирующиеся в ткани МЖ во время беременности и лактации, служат примером уникальной пластичности ЖТ, способной кардинально менять профиль генной экспрессии, свойства и функции в зависимости от метаболических потребностей организма.

Структура

Жировая ткань МЖ в основном представлена белыми адипоцитами, в небольших количествах встречаются бурые и бежевые клетки [86]. Паренхима МЖ имеет структуру альвеоларно-дольчатых комплексов, погруженных в соединительно-тканную строму и окруженных густой сетью миоэпителиальных элементов, кровеносных и лимфатических сосудов, нервных рецепторов. Секреторная ткань каждой железы делится на 15–20 долей, каждая доля имеет свой выводной проток на соске, отделенный от соседних протоков соединительнотканной прослойками и жировой тканью. Тонкостенные протоки альвеол выстланы однослойным плоским эпителием, сходным по строению с железистыми клетками. Снаружи стенку альвеол и выводных протоков окружают миоэпителиальные клетки. Соотношение между железистой, жировой и соединительной тканями в МЖ претерпевает значительные колебания в зависимости от возраста женщины, фазы менструального цикла, стадии лактационного цикла. Молочные железы индивидуально варьируют по величине и массе. У девушек масса каждой железы составляет в среднем 150–250 г, у кормящей матери — 800–900 г, но в ряде случаев может достигать 3–5 кг и более [89]. На долю адипоцитов приходится 56% от количества всех клеток не лактирующей железы и до 35% — в период лактации. Во время беременности количество адипоцитов постепенно уменьшается, что высвобождает пространство для пролиферации эпителиальных клеток протоков и формирования альвеоларных структур. После завершения лактации начинается фаза инволюции, характеризующаяся апоптозом эпителиальных клеток; их место вновь занимают быстро регенерирующие адипоциты [90].

Развитие, адипогенез

В отличие от других органов, молочные железы, закладываясь на 6 неделе внутриутробного периода из элементов эктодермиса, завершают свое развитие лишь к пубертату и достигают зрелого функционального состояния во время беременности. Адипоциты МЖ берут начало от периваскулярных мезенхимальных стволовых клеток. Альвеоларный эпителий развивается

из взрослых маммарных стволовых клеток (MaСК) [87]. Исследования на трансгенных мышах показали, что в дополнение к MaСК адипоциты МЖ тоже участвуют в формировании альвеоларных клеток путем трансдифференциации. Во время беременности уменьшение количества белых унилокулярных адипоцитов сопровождается появлением мультилокулярных клеток, сходных по морфологии с эпителием (прямая адипоэпителиальная трансдифференциация). Розовая окраска схожих с эпителием адипоцитов отражает особенности цвета молочной железы, насыщенной в этот период кровеносными сосудами. Помимо липидных капель, розовые адипоциты содержат наполненные молоком вакуоли, крупные митохондрии, пероксисомы, гранулярный эндоплазматический ретикулум, цитоплазматические проекции, а также микроворсинки на апикальной поверхности. Розовые адипоциты участвуют в формировании альвеоларного аппарата молочной железы, синтезируют и секретируют компоненты грудного молока, вырабатывают адипокины. Таким образом, гибкая трансформация адипоцитов в эпителиальные клетки необходима для надежного энергетического обеспечения потомства. С прекращением лактации розовые адипоциты приобретают исходный фенотип белых жировых клеток (реверсивная адипоэпителиальная трансдифференциация) [91, 92]. Как отмечает S. Cinti (2018), 70% секретирующих молоко эпителиальных клеток образуются путем конверсии адипоцитов, остальные берут начало от MaСК [91]. В работе Q. Wang и соавт. (2018) было определено, что во время лактации адипоциты МЖ дедифференцируются в преадипобласты с последующим редифференцированием в зрелые клетки в период инволюции. В данной работе авторы не обнаружили конверсию адипоцитов в альвеоларные клетки, что, возможно, обусловлено применением другой методики отслеживания клеточных поколений. Тем не менее, в дальнейших исследованиях была продемонстрирована трансдифференциация классических мезенхимальных преадипоцитов, экспрессирующих *PDGFR α* , в эпителиальные клетки протоков [94]. Кроме того, показана возможность прямой конверсии лобулоальвеоларных эпителиальных клеток в бурые адипоциты [95]. В свою очередь, бурые и бежевые адипоциты МЖ способны трансформироваться в миоэпителиальные клетки [96]. Установлено, что, несмотря на коммитированное состояние, зрелые адипоциты способны сохранять высокий уровень экспрессии генов репрограммирования [92]. Молекулярные механизмы, индуцирующие и контролирующие подобные прямые и обратные клеточные конверсии, в настоящее время не определены. По предварительным данным, в эти кардинальные преобразования генной экспрессии клеток вовлечены гормоны беременности (пролактин, прогестерон, эстрогены), а также паракринные факторы, вырабатываемые железой. Предположительно, весомую роль в процессе конверсии белых адипоцитов в розовые играет остеопонтин (или secreted phosphoprotein 1, Spp1), участвующий в лобуло-альвеоларном развитии и являющийся маркером прогениторных альвеоларных клеток. Экспрессия мРНК Spp1 в жировой ткани МЖ повышается на поздних сроках беременности. Изучается также потенциальный вклад «мастера» регуляции альвеологенеза Elf5 (E74-like factor 5); стабильная экто-

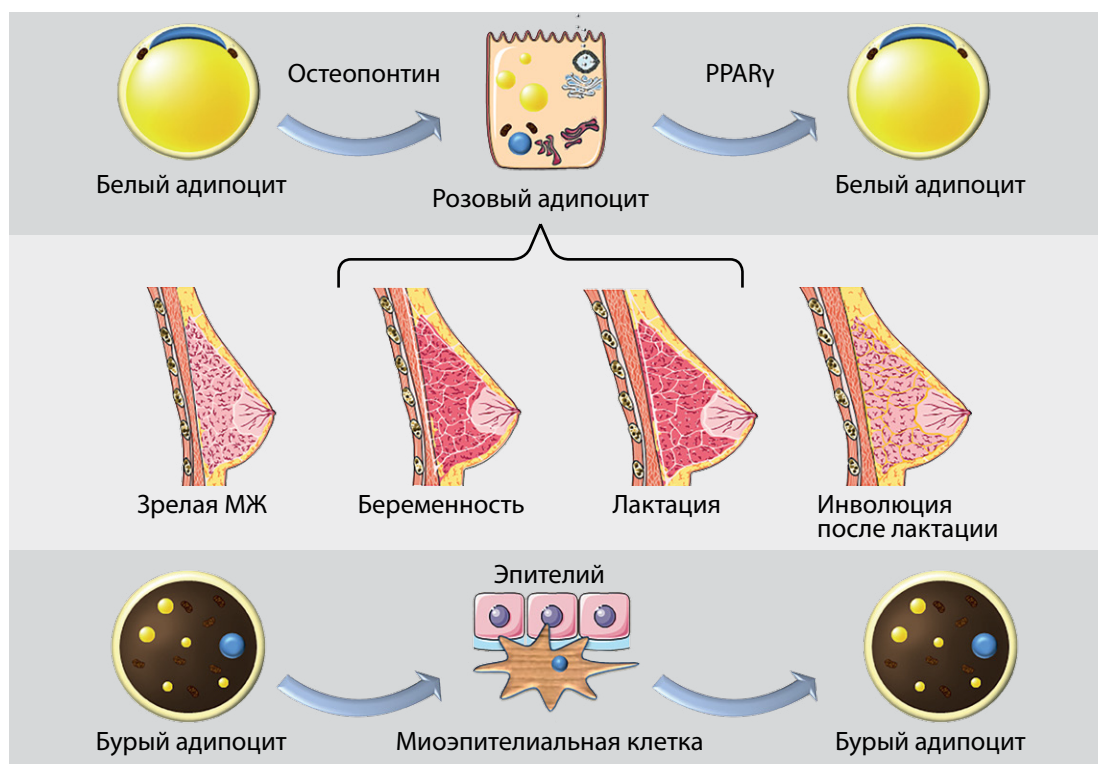


Рисунок 5. Трансдифференциация адипоцитов молочной железы в лактационном цикле (адаптировано из работы С. Kothari и соавт., 2020) [97].

пическая экспрессия этого транскрипционного фактора выявлена в культуре маммарных адипоцитов. Рассматривается возможный вклад SFRP1 (secreted frizzled related protein 1) в индукцию фазы инволюции. Адипокин SFRP1, вырабатываемый адипоцитами МЖ, участвует в процессах адипогенеза, воспаления и апоптоза. В качестве ключевого фактора трансдифференциации розового адипоцита в белый рассматривается «мастер» регуляции адипогенеза PPAR γ (рис. 5) [92, 97].

Процесс адипо-эпителиальной трансдифференциации во время лактационного цикла подтвержден и у человека. В среде культивации, содержащей гормоны беременности и регулятор альвеологенеза остеопонтин, адипоциты, дифференцировавшиеся из мультипотентных стромальных стволовых клеток человека, через сутки теряют характерную экспрессию *Plin1* и *AdipoQ* и начинают экспрессировать маркеры альвеологенеза и лактогенеза *Elf5*, *β -casein*, *Wap* (**w**hey **a**cidic **p**rotein). При изучении образцов ткани лактирующей молочной железы, полученных путем биопсии у кормящих женщин, идентифицированы розовые адипоциты, экспрессирующие ген *ELF5* [98].

Основные функции

Жировая ткань осуществляет опорную, механическую функцию для МЖ. Помимо этого, адипоциты МЖ играют важнейшую роль в ее развитии в препубертате, пубертатном периоде и взрослом возрасте. Потеря жировой ткани в МЖ у мышей линии A-ZIP приводит к формированию лишь рудиментарных протоков и снижению фертильности [99]. Как и другие жировые депо, адипоциты МЖ синтезируют и секретируют гормоны, ферменты, цитокины, хемокины, факторы роста. Пролактин, рецепторы к которому присутствуют как на адипоцитах, так и на эпителиальных клетках, оказывает многофак-

торное влияние на процессы маммогенеза, лактогенеза, лактопоэза [89, 99]. Внегипофизарный пролактин вырабатывается жировой тканью, в том числе, адипоцитами МЖ [100]. Лептин локально продуцируется белыми и розовыми адипоцитами МЖ. В целом в ходе протеомного анализа идентифицировано свыше 350 адипокинов, вырабатываемых жировой тканью МЖ. Они оказывают как дистантное, эндокринное действие, так паракринные эффекты, направленные на регуляцию развития железы и ее ремоделирование в процессе лактационного цикла. Адипоциты являются основным источником липидов грудного молока. Наряду с другими компонентами, адипокины и липиды, присутствующие в грудном молоке, оказывают регуляторное действие на здоровье потомства [87].

Влияние ожирения

Ожирение у экспериментальных животных сопровождается нарушением маммогенеза и лактогенеза. Ожирение у женщин нередко ассоциировано с укорочением периода лактации, фиброзно-кистозной мастопатией. Ожирение приводит к гипертрофии адипоцитов МЖ, гипоксии, фиброзу, изменению профиля секреции адипокинов [87]. S. Cinti и соавт. определили, что в висцеральной жировой ткани вокруг погибших вследствие гипоксии адипоцитов формируются короноподобные структуры (КПС), образованные макрофагами-рекрутатами. КПС продуцируют множество провоспалительных цитокинов, что способствует инсулинорезистентности [101]. Выявлена прямая зависимость между количеством КПС и выраженностью метаболических нарушений. У тучных животных присутствие КПС и, соответственно, метавоспаление отмечены также и в ткани МЖ [87]. Все эти факторы в сочетании с гиперлептинемией и гиперэстрогенией определяют высокий риск

рака МЖ при ожирении. Изучается роль процессов трансдифференциации и дедифференциации адипоцитов молочной железы в патогенезе ее злокачественных новообразований [97].

Терапевтический потенциал

Адипоциты МЖ обладают уникальными пластичными свойствами, отличающими их от других жировых депо. Коммитирование и дифференциация клеточных поколений традиционно считались односторонними и необратимыми процессами. Реверсивная трансдифференциация белых адипоцитов в эпителиальные альвеолярные клетки, наблюдающаяся во время беременности, открывает новый аспект биологии жировой ткани. Аналогичные радикальные преобразования происходят в термогенных адипоцитах, преобразующихся во время лактации в миоэпителиальные клетки. Эта гибкая трансформация свидетельствует о существовании быстрого, безопасного и/или менее энергозатратного механизма изменения структуры и функции клеток, обеспечивающего оптимальную адаптацию к насущным метаболическим потребностям организма. Идентификация молекулярных путей, вовлеченных в процессы трансдифференциации, дедифференциации и репрограммирования жировой ткани, позволит уточнить патогенез и разработать новые подходы к лечению целого ряда заболеваний, в том числе рака МЖ [87, 97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жировая ткань — сложный, гетерогенный эндокринный орган. Каждое анатомическое депо отличается по метаболическому и секреторному профилю и реализует особую физиологическую функцию. Гетерогенность анатомических депо обусловлена отличиями по клеточному составу адипоцитов, включая особенности их

происхождения, развития, пролиферативной способности, метаболизму глюкозы и липидов, чувствительности к инсулину, гормональному контролю, термогенным возможностям и др. Дополнительными факторами, предопределяющими гетерогенность жировой ткани, являются генетические особенности, пол, возраст, факторы внешней среды. Уникальной особенностью адипоцитов является их способность к гибкой трансформации — трансдифференциации либо дедифференциации в зависимости от потребностей организма. При половом энергетическом балансе бежевые адипоциты трансформируются в белые для увеличения возможностей запасания энергии. Низкая температура способствует конверсии белых адипоцитов в бежевые для усиления ее термогенного потенциала. Во время беременности белые адипоциты молочной железы конвертируются в продуцирующий грудное молоко эпителий. Особенности морфологии адипоцитов формируют своего рода «радугу» клеточного состава этого органа и предопределяют широкий спектр функций [5, 102]. Дальнейшее изучение биологии жировой ткани будет способствовать уточнению патогенеза множества метаболических заболеваний и разработке персонализированного подхода к их лечению.

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. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил 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., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
2. Berry DC, Stenlesen D, Zeve D, Graff JM. The developmental origins of adipose tissue. *Development*. 2013;140(19):3939-3949. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.080549>
3. Lenz M, Arts ICW, Peeters RLM, et al. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci Rep*. 2020;10(1):10433. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67177-1>
4. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J Exp Biol*. 2018;221(S1). doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.162958>
5. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
6. Cinti S. Adipose Organ Development and Remodeling. *Compr Physiol*. 2018;8(4):1357-1431. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c170042>
7. Zinngrebe J, Debatin KM, Fischer-Posovszky P. Adipocytes in hematopoiesis and acute leukemia: friends, enemies, or innocent bystanders? *Leukemia*. 2020;34(9):2305-2316. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0886-x>
8. Chait A, Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
9. Kahn CR, Wang G, Lee KV. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3990-4000. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI129187>
10. Соркина Е.Л. Синдромы парциальных и тотальных липодистрофий. В кн. *Болезни жировой ткани / Под ред. И.И. Дедова*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — С. 191-210. [Sorkina EL. Syndrome partial'nykh i total'nykh lipodistrofii. In: *Bolezni zhirovoy tkani*. Ed by Dedova II. Moscow: GEOTAR-Media; P. 191-210. (In Russ.)].
11. Luong Q, Huang J, Lee KY. Deciphering White Adipose Tissue Heterogeneity. *Biology (Basel)*. 2019;8(2):23. doi: <https://doi.org/10.3390/biology8020023>
12. Berry DC, Jiang Y, Graff JM. Emerging roles of adipose progenitor cells in tissue development, homeostasis, expansion and thermogenesis. *Trends in Endocrinol Metab*. 2016;27(8):574-585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.05.001>
13. 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>
14. Ambele MA, Dhanraj P, Giles R, Pepper MS. Adipogenesis: A Complex Interplay of Multiple Molecular Determinants and Pathways. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4283. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21124283>

15. Hepler C, Shan B, Zhang Q, et al. Identification of functionally distinct fibro-inflammatory and adipogenic stromal subpopulations in visceral adipose tissue of adult mice. *Elife*. 2018;7(13):4773. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.39636>
16. Deutsch A, Feng D, Pessin JE, Shinoda K. The Impact of Single-Cell Genomics on Adipose Tissue Research. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4773. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21134773>
17. Егоров А.Д., Пеньков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №2. — С. 12-19. [Egorov AD, Penkov DN, Tkachuk VA. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Diabetes mellitus*. 2015;18(2):12-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015212-19>
18. Bielczyk-Maczynska E. White Adipocyte Plasticity in Physiology and Disease. *Cells*. 2019;8(12):1507. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8121507>
19. Walther TC, Farese RV Jr. Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annu Rev Biochem*. 2012;81:687-714. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061009-102430>
20. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*. 2016;231(3):R77-R99. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211>
21. Eckel J. Adipose Tissue. In: *The Cellular Secretome and Organ Crosstalk*. Vol 18. Elsevier; 2018:9-63. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809518-8.00002-7>
22. Zhang Y, Yu M, Dong J, et al. Identification of Novel Adipokines through Proteomic Profiling of Small Extracellular Vesicles Derived from Adipose Tissue. *J Proteome Res*. 2020;19(8):3130-3142. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00131>
23. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar 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>
24. Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(9):639-660. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.75>
25. Tsilingiris D, Liatis S, Dalamaga M, Kokkinos A. The Fight Against Obesity Escalates: New Drugs on the Horizon and Metabolic Implications. *Curr Obes Rep*. 2020;9(2):136-149. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00378-x>
26. Trayhurn P. Brown adipose tissue — a therapeutic target in obesity? *Front Physiol*. 2018;9:1672. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01672>
27. Титов В.Н., Салтыкова М.М. Структурно и функционально разные пулы жировой ткани: инсулиннезависимые висцеральные клетки, инсулинзависимые подкожные адипоциты и бурые клетки термогенеза // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — Т. 62. — №3. — С. 132-139. [Titov VN, Saltykova MM. The structurally and functionally different pools of fat tissue: insulin-independent visceral cells, insulin-dependent subcutaneous adipocytes and brown cells of thermogenesis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017;62(3):132-139. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-132-139>
28. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360:1509-1517. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>
29. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem*. 2010;285:7153-7164. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.053942>
30. Pfeifer A, Klingespor M, Herzig S. Brown adipose tissue. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 251. Springer, Cham; 2019. 424 p. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-10513-6>
31. Scheele C, Wolfrum C. Brown adipose crosstalk in tissue plasticity and human metabolism. *Endocr Rev*. 2020;41:53-56. doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnz007>
32. Oguri Y, Kajimura S. Cellular heterogeneity in brown adipose tissue. *J Clin Invest*. 2020;130(1):65-67. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI133786>
33. Ong F, Ahmed B, Oreskovich SM et al. Recent advances in the detection of brown adipose tissue in adult humans: a review. *Clin Sci*. 2018;132:1039-1054. doi: <https://doi.org/10.1042/cs20170276>
34. Sacks H, Simonds ME. Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(6):1783-1790. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1430>
35. Leihner BP, Huang S, Brychta RJ, et al. Mapping of human adipose tissue in lean and obese young men. *PNAS*. 2017;114(32):8649-8654. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1705287114>
36. Chondronikola M, Sidossis LS. The Physiological Significance of Brown Adipose Tissue and the Beiging of White Adipose Tissue in People. In: *Adipose Tissue Biology*. Vol 22. Cham: Springer International Publishing; 2017:201-227. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-52031-5_6
37. Maliszewski K, Kretowski A. Brown Adipose Tissue and Its Role in Insulin and Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1530. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22041530>
38. Ladoux A, Peraldi P, Chignon-Sicard B, Dani C. Distinct Shades of Adipocytes Control the Metabolic Roles of Adipose Tissues: From Their Origins to Their Relevance for Medical Applications. *Biomedicines*. 2021;9(1):40. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010040>
39. Cohen P, Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(6):393-409. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00350-0>
40. Rabiee A. Beige Fat Maintenance; Toward a Sustained Metabolic Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00634>
41. Ruan H-B. Developmental and functional heterogeneity of thermogenic adipose tissue. *J Mol Cell Biol*. 2021;12(10):775-784. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa029>
42. Lizcano F, Arroyave F. Control of Adipose Cell Browning and Its Therapeutic Potential. *Metabolites*. 2020;10(11):471. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo10110471>
43. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(3):191-200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.001>
44. Pollard AE, Carling D. Thermogenic adipocytes: lineage, function and therapeutic potential. *Biochem J*. 2020;477(11):2071-2093. doi: <https://doi.org/10.1042/BCJ20200298>
45. Chondronikola M. The role of brown adipose tissue and the thermogenic adipocytes in glucose metabolism: recent advances and open questions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23(4):282-287. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000662>
46. Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и бежевой жировой ткани // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №4. — С. 5-15. [Koksharova EO, Mayorov AY, Shestakova MV, Dedov II. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and beige adipose tissues. *Diabetes mellitus*. 2014;17(4):5-15. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM201445-15>
47. Yu H, Dilbaz S, Coßmann J, et al. Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *J Clin Invest*. 2019;129(6):2485-2499. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI125646>
48. Sidoss L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2015;125:478-486. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI178362>
49. Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48-65. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
50. Ouellet V, Labbe SM, Blondin DP, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*. 2012;122(2):545. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI60433>
51. Porter C, Chondronikola M, Sidossis LS. The therapeutic potential of brown adipocytes in human. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:156. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00156>
52. Muzik O, Mangner TJ, Leonard WR, et al. 150 PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat. *J Nucl Med*. 2013;54(4):523-531. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.11336>
53. Chondronikola M, Volpi E, Borsheim E, et al. Brown adipose tissue improves whole body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4089-4099. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0746>
54. Gavalda-Navarro A, Villarroya J, Cereijo R, et al. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. *Rev Endocr Metab Disord*. March 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09640-6>

55. Deshmukh AS, Peijs L, Beaudry JL, et al. Proteomics-based comparative mapping of the secretomes of human brown and white adipocytes reveals EPDR1 as novel batokine. *Cell Metab.* 2019;30:1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.10.001>
56. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med.* 2021;27:58-65. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1126-7>
57. Larson CJ. Translation pharmacology and physiology of brown adipose tissue in human disease and treatment. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;251:381-424. doi: https://doi.org/10.1007/164_2018_184
58. Srivastava S, Richard L, Veech RL. Brown and Brite: The Fat Soldiers in the Anti-obesity Fight. *Front Physiol.* 2019;10:38. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00038>
59. Boroumand P, Klip A. Bone marrow adipose cells – cellular interactions and changes with obesity. *J Cell Sci.* 2020;133(5). doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.238394>
60. De Paula FGA, Rosen CJ. Marrow adipocytes: origin, structure, and function. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:461-484. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034513>
61. Bravenboer N, Bredella MA, Chauveau C, et al. Standardised Nomenclature, Abbreviations, and Units for the Study of Bone Marrow Adiposity: Report of the Nomenclature Working Group of the International Bone Marrow Adiposity Society. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:923. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00923>
62. Tratwal J, Labella R, Bravenboer N, et al. Reporting Guidelines, Review of Methodological Standards, and Challenges Toward Harmonization in Bone Marrow Adiposity Research. Report of the Methodologies Working Group of the International Bone Marrow Adiposity Society. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:65. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00065>
63. Scheller EL, Cawton WP, Burr AA, et al. Marrow adipose tissue: Trimming the fat. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(6):392-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.016>
64. Scheller EL, Khandaker S, Learman BS, et al. Bone marrow adipocytes resist lipolysis and remodeling in response to beta-adrenergic stimulation. *Bone.* 2019;118:32-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.016>
65. Veldhuis-Vlug AG, Rosen CJ. Mechanisms of marrow adiposity and its implications for skeletal health. *Metabolism.* 2017;67:106-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.11.013>
66. Veldhuis-Vlug AG, Rosen CJ. Clinical implication of bone marrow adiposity. *J Intern Med.* 2018;283(2):121-139. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12718>
67. Li Z, Hardij J, Bagchi DP, et al. Development, regulation, metabolism and function of bone marrow adipose tissues. *Bone.* 2018;110:134-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.008>
68. Zhong L, Yao L, Tower RJ, et al. Single cell transcriptomics identifies a unique adipose lineage cell population that regulates bone marrow environment. *eLife.* 2020;9:e54695. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.54695>
69. Bukowska J, Frazier T, Smith S, et al. Bone Marrow Adipocyte Developmental Origin and Biology. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(3):312-319. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0442-z>
70. Craft CS, Robles H, Lorenz ML, et al. Bone marrow adipose tissue does not express UCP1 during development or adrenergic-induced remodeling. *Sci Rep.* 2019;9(1):17427. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54036-x>
71. Gómez MPA, Benavent CA, Simoni P, et al. Fat and bone: The multiperspective analysis of a close relationship. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10:1614-1635. doi: <https://doi.org/10.21037/qims.2020.01.11>
72. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, et al. Adipocyte Accumulation in the Bone Marrow during Obesity and Aging Impairs Stem Cell-Based Hematopoietic and Bone Regeneration. *Cell Stem Cell.* 2017;20(6):771-784.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.02.009>
73. Reagan MR, Fairfield H, Rosen CJ. Bone marrow adipocytes: A link between obesity and bone cancer. *Cancers.* 2021;13:364. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13030364>
74. Rendina-Ruedy E, Rosen CJ. Lipids in the bone marrow: An evolving perspective. *Cell Metab.* 2020;31(2):219-231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.015>
75. Attane C, Esteve D, Chaoui K, et al. Human Bone Marrow Is Comprised of Adipocytes with Specific Lipid Metabolism. *Cell Rep.* 2020;30:949-958. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.089>
76. Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab.* 2014;20(2):368-375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.06.003>
77. Li Q, Wu Y, Kang N. Marrow Adipose Tissue: Its Origin, Function, and Regulation in Bone Remodeling and Regeneration. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/7098456>
78. Cuminetti V, Arranz L. Bone Marrow Adipocytes: The Enigmatic Components of the Hematopoietic Stem Cell Niche. *J Clin Med.* 2019;8(5):707. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8050707>
79. Zou W, Rohatgi N, Brestoff JR, et al. Ablation of Fat Cells in Adult Mice Induces Massive Bone Gain. *Cell Metab.* 2020;32(5):801-813. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.09.011>
80. Zhong L, Yao L, Seale P, Qin L. Marrow adipogenic lineage precursor: A new cellular component of marrow adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021:101518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101518>
81. Tencerova M, Figeac F, Ditzel N, et al. High-Fat Diet-Induced Obesity Promotes Expansion of Bone Marrow Adipose Tissue and Impairs Skeletal Stem Cell Functions in Mice. *J Bone Miner Res.* 2018;33(6):1154-1165. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3408>
82. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, et al. Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(1):49-53. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2010.106>
83. Santopaolo M, Gu Y, Spinetti G, Madeddu P. Bone marrow fat: friend or foe in people with diabetes mellitus? *Clin Sci (Lond).* 2020;134(8):1031-1048. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20200220>
84. Fazeli PK, Klibanski A. The paradox of marrow adipose tissue in anorexia nervosa. *Bone.* 2019;118:47-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.02.013>
85. Li Y, Meng Y, Yu X. The Unique Metabolic Characteristics of Bone Marrow Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:69. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00069>
86. Wang QA, Scherer PE. Remodeling of Murine Mammary Adipose Tissue during Pregnancy, Lactation, and Involution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2019;24(3):207-212. doi: <https://doi.org/10.1007/s10911-019-09434-2>
87. Colleluori G, Perugini J, Barbatelli G, Cinti S. Mammary gland adipocytes in lactation cycle, obesity and breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):241-255. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09633-5>
88. Morroni M, Giordano A, Zingaretti MC, et al. Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(48):16801-16806. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407647101>
89. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. — М.: Триада; 2004. — 304 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI. Sindrom giperprolaktinemii. Moscow: Triada; 2004. 304 p. (In Russ.).]
90. Song T, Kuang S. Adipocyte dedifferentiation in health and diseases. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(20):2107-2119. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20190128>
91. Cinti S. Pink Adipocytes. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(9):651-666. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.05.007>
92. Prokesch A, Smorlesi A, Perugini J, et al. Molecular aspects of adipo-epithelial transdifferentiation in mouse mammary gland. *Stem Cells.* 2014;32(10):2756-2766. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.1756>
93. Wang QA, Song A, Chen W, et al. Reversible De-differentiation of Mature White Adipocytes into Preadipocyte-like Precursors during Lactation. *Cell Metab.* 2018;28(2):282-288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.022>
94. Wang W, Ishibashi J, Trefely S, et al. A PRDM16-Driven Metabolic Signal from Adipocytes Regulates Precursor Cell Fate. *Cell Metab.* 2019;30(1):174-189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.005>
95. Giordano A, Perugini J, Kristensen DM, et al. Mammary alveolar epithelial cells convert to brown adipocytes in post-lactating mice. *J Cell Physiol.* 2017;232(11):2923-2928. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.25858>

96. Li L, Li B, Li M, et al. Brown adipocytes can display a mammary basal myoepithelial cell phenotype in vivo. *Mol Metab.* 2017;6(10):1198-1211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.07.015>
97. Kothari C, Diorio C, Durocher F. The Importance of Breast Adipose Tissue in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5760. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21165760>
98. Colletuori G, Perugini J, Di Mercurio E, et al. Mammary gland adipo-epithelial remodelling during the lactation cycle. *Obes Rev.* 2020;21(S1):A201-202. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13115>
99. Zwick R, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab.* 2018;27(1):68-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.002>
100. Ben-Jonathan N, Hugo E. Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions. *Adv Exp Med Biol.* 2015;846:1-35. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-12114-7_1
101. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347-2355. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>
102. Cinti S. White, brown, beige and pink: A rainbow in the adipose organ. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2019;4:29-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cocr.2018.07.003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [**Tatiana I. Romantsova**, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 119991, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2-4 Bolshaya Pirogovskaya st., 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovataatiana@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 282-301. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12748>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romantsova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):282-301. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12748>



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И БИОМАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© О.Ю. Кытикова^{1*}, М.В. Антонюк¹, Т.А. Кантур², Т.П. Новгородцева¹, Ю.К. Денисенко¹

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Владивосток, Россия

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Распространенность метаболического синдрома (МС) имеет мировую тенденцию к увеличению и зависит от многих составляющих, что объясняет сложности диагностики и подходов к профилактике и лечению данной патологии. Возраст, образ жизни, социально-экономический статус, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, ожирение и генетическая предрасположенность являются факторами, влияющими на риск развития и прогрессирования МС. Особенности распределения жировой ткани и ее дисфункция — важные факторы развития ИР с ожирением, а также риска формирования кардиометаболических заболеваний и МС. Понимание данных механизмов связывают с достижениями в области метаболического фенотипирования. Метаболическое фенотипирование лиц, страдающих ожирением, важно в отношении изучения патофизиологии нарушений обмена веществ, возможного сопутствующего заболевания и поиска инновационных стратегий профилактики и лечения МС. Поэтому актуальность дальнейшего изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе различных метаболических фенотипов МС, является одним из перспективных направлений современных научных исследований. В настоящем обзоре суммированы современные литературные данные о распространенности МС в зависимости от пола, возраста, популяции, территории проживания, образования, уровня физической активности и многих других параметров. Детализированы метаболические риски развития МС. Рассмотрены биологические маркеры МС. Показана необходимость метаболического фенотипирования МС, которое может иметь потенциальное терапевтическое значение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; распространенность; метаболическое фенотипирование.

PREVALENCE AND BIOMARKERS IN METABOLIC SYNDROME

© Oxana Yu. Kytikova^{1*}, Marina V. Antonyuk¹, Tatyana A. Kantur², Tatyana P. Novgorodtseva¹, Yulia K. Denisenko¹

¹Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russia.

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

The prevalence of metabolic syndrome (MS) has a worldwide tendency to increase and depends on many components, which explains the complexity of diagnostics and approaches to the prevention and treatment of this pathology. Age, life-style, socioeconomic status, insulin resistance (IR), dyslipidemia, obesity and genetic predisposition are factors influencing the risk of developing and progression of MS. Features of the distribution and dysfunction of adipose tissue are important factors in the development of IR, with obesity, as well as the risk of the formation of cardiometabolic diseases and MS. Understanding of mechanisms is linked to advances in metabolic phenotyping. Metabolic phenotyping of obese persons is important for the development of important diseases in relation to the study of the pathophysiology of metabolic disorders, the possible concomitant disease and the search for innovative strategies for the prevention and treatment of MS. The understanding of MS mechanisms is associated with advances in metabolic phenotyping. Therefore, the relevance of further study of the pathophysiological mechanisms underlying various metabolic phenotypes of MS is one of the promising areas of modern scientific research. This review summarizes the current literature data on the prevalence of MS depending on gender, age, population, area of residence, education, level of physical activity, and many other parameters. Metabolic risks of MS development are detailed. Biological markers of MS are considered. The necessity of metabolic phenotyping of MS has been shown, which may have potential therapeutic value.

KEYWORDS: metabolic syndrome; prevalence; metabolic phenotyping.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) определяется как группа метаболических нарушений, представленных рядом факторов риска развития сердечно-сосудистых патологий и сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. Связанными с МС компонентами являются отложение абдоминального жира, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена

и дислипидемия [2]. Взаимосвязь между МС и развитием многих хронических заболеваний (сердечно-сосудистая патология, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), артриты, хронические заболевания почек, шизофрения), а также некоторых видов рака (рак эндометрия, простаты, колоректальный рак и рак молочной железы) отмечается на протяжении многих десятилетий [3–6]. Известно, что МС также развивается параллельно с ожирением и СД2 [7].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Ожирение является распространенным во всем мире нарушением метаболизма, приобретающим характер мировой пандемии. В 2015 г. ожирением страдали 604 млн взрослых и 108 млн детей. С 1980 г. распространенность ожирения удвоилась в 73 странах мира [8]. Согласно данным Организации Объединенных Наций (ООН), по количеству больных ожирением первое место в мире занимает Мексика (32,8%), РФ находится на 19-м месте (24,9%). С глобальным ростом ожирения МС стал одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире [9–11].

Распространенность и смертность от диабета также продолжают расти во всем мире, что имеет важные медико-социальные последствия для системы здравоохранения. В исследовании К. Ogurtsova и соавт. было проанализировано 196 источников данных из 111 стран [12]. По оценкам, в 2015 г. насчитывалось 415 млн людей с диабетом в возрасте 20–79 лет, 5 млн смертей, связанных с диабетом, а общие глобальные расходы системы здравоохранения оценивались в 673 млрд долларов США. Около 75% людей с диабетом проживали в странах с низким и средним уровнем дохода. Прогнозируется, что число людей с диабетом в возрасте 20–79 лет увеличится до 642 млн к 2040 г. [12].

Аналогичных глобальных данных о распространенности МС нет, но поскольку он встречается примерно в три раза чаще, чем диабет, предполагаемая распространенность данного симптомокомплекса составляет около четверти населения мира [11]. Около 1/5 населения стран Азиатско-Тихоокеанского региона, в котором проживает половина популяции мира, имеет МС [13]. Иными словами, в настоящее время более 1 млрд человек в мире страдают МС, и заболеваемость данной патологией будет неуклонно расти.

В базе данных PubMed проводился поиск первичной информации (полнотекстовые и реферативные базы данных) по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «метаболический синдром; распространенность; метаболическое фенотипирование» и период публикаций «2010–2021». В результате проведенного анализа идентифицированных статей нами установлено, что только небольшое количество является обзорными работами, что указывает на необходимость систематизации накопленных в литературе данных. В настоящем обзоре суммированы современные литературные данные о распространенности МС в зависимости от пола, возраста, популяции, территории проживания, образования, уровня физической активности и многих других параметров. Детализированы метаболические риски развития МС. Рассмотрены биологические маркеры МС. Показана необходимость метаболического фенотипирования МС, которое может иметь потенциальное терапевтическое значение.

Критерии метаболического синдрома

Показатели распространенности МС варьируют в зависимости от критериев, используемых для его определения [13]. Известно, что для диагностики МС применяются критерии нескольких медицинских сообществ: WHO (World Health Organization), NCEPATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), IDF (International Diabetes Federation), EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), Международного института метаболического синдрома и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [1, 10, 11, 14–17]. Определения МС, выдвинутые перечисленными сообществами, существенно отличались критериями, степенью их важности, а также интервалами включенных параметров (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика критериев метаболического синдрома, выдвигаемых некоторыми медицинскими сообществами (WHO, EGIR, NCEPATP III, AACE)

Критерии диагностики МС				
	WHO [10]	EGIR [11]	NCEPATP III [16]	AACE [17]
ИР/ГИ	ИР — верхний 25% квартиль для N, и/или гипергликемия натощак, и/или нарушенная толерантность к глюкозе, и/или СД 2-го типа	ГИ — верхний 25% квартиль для N	—	Высокий риск ОТ≥102 (муж.) ОТ≥88 (жен.) или ИМТ≥25
Число признаков	+2 любых	+2 любых	Любые 3	+2 любых
Глюкоза, ммоль/л (мг/дл)	—	≥6,1 (110)	≥6,1 (110)	≥6,1 (110)
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л (мг/дл)	≤0,9 (35) (муж.) ≤1,0 (40) (жен.)	<1,0 (40)	<1,0 (40) (муж.) <1,3 (50) (жен.)	<1,0 (40) (муж.) <1,3 (50) (жен.)
Триглицериды, ммоль/л (мг/дл)	≥1,7 (150)	≥2,0 (180)	≥1,79 (150)	≥1,7 (150)
Ожирение	ОТ/ОБ>0,9 (муж.) ОТ/ОБ>0,85 (жен.) ИМТ≥30	ОТ≥94 (муж.) ОТ≥80 (жен.)	ОТ≥102 (муж.) ОТ≥88 (жен.)	
АД, мм рт.ст.	≥140 (90)	≥140 (90)	≥130 (85)	≥130 (85)

Примечание. АД — артериальное давление; ГИ — гиперинсулинемия; ИР — инсулинорезистентность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер.

Таблица 2. Унифицированные критерии метаболического синдрома (IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO, 2009 г.) [15]

Критерии метаболического синдрома	
Любые три из данных критериев	1. Абдоминальное ожирение (данные, специфичные для отдельных стран и популяций).
	2. Триглицериды $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии.
	3. Снижение уровня липопротеидов высокой плотности: у мужчин: $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин: $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) или медикаментозная терапия дислипидемии.
	4. Повышенный уровень АД, 130/85 мм рт. ст., или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе.
	5. Повышенный уровень гликемии натощак, 100 мг/дл, или прием сахароснижающих препаратов

Таблица 3. Критерии метаболического синдрома (ВНОК, 2013 г.) [1]

Критерии метаболического синдрома	
Основной критерий	Центральное ожирение: ОТ муж. >94 см, жен. >80 см
Два дополнительных критерия	1. АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.
	2. Липопротеиды высокой плотности $<1,2$ ммоль/л (жен.) и $<1,0$ ммоль/л (муж.).
	3. Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л.
	4. Липопротеиды низкой плотности $>3,0$ ммоль/л.
	5. Нарушенная толерантность к глюкозе — повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при применении перорального глюкозотолерантного теста $\geq 7,8$ и $<11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак $<7,0$ ммоль/л.
	6. Нарушенная гликемия натощак — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $<7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при применении перорального глюкозотолерантного теста $<7,8$ ммоль/л.
	7. Комбинированное нарушение. Нарушенная гликемия натощак/Нарушенная толерантность к глюкозе — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $<7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при применении перорального глюкозотолерантного теста $\geq 7,8$ и $<11,1$ ммоль/л

В 2009 г. для унификации критериев диагностики МС было принято заключение Международной федерации диабета (IDF), Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (AHA), Всемирной кардиологической федерации (WHF), Международного общества атеросклероза (IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO). Согласно данному заключению, для постановки диагноза МС необходимо наличие трех из пяти перечисленных критериев. Для диагностики абдоминального ожирения рекомендовано пользоваться пороговыми значениями ОТ, специфичными для отдельных стран и популяций [15] (табл. 2).

В России первые рекомендации по диагностике и лечению МС были утверждены в 2007 г. на конгрессе Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Национальные рекомендации 2013 г. (ВНОК, 2013) основываются на критериях, перечисленных в таблице 3 [1, 14].

Разнообразие диагностических критериев МС свидетельствует о том, что МС является с одной стороны чрезвычайно гетерогенным патологическим состоянием, в развитии которого могут принимать участие многие факторы, с другой — затрудняет анализ распространен-

ности МС в различных популяциях. В этой связи, изучение эпидемиологических аспектов МС является одним из актуальных направлений современных исследований.

ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Стоит учитывать, что распространенность МС зависит от пола, возраста, этнического происхождения, территории проживания, образования, уровня физической активности и многих других параметров и факторов.

Так, распространенность МС наиболее низкая в Китае (15,2–21,1% населения) [18] и на Филиппинах (11,9%) [13], в то время как среди населения США данный показатель составляет 34,2% [19]. В Российской Федерации (РФ) МС встречается в диапазоне 40,3% — 50,5% [1]. Высокая распространенность данной патологии также характерна для Пакистана (49,0%) [13]. Стоит отметить, что по последним данным, заболеваемость МС имеет тенденцию к увеличению в Китае, Южной Корее и Тайване [13]. Эпидемический рост заболеваемости МС

в течение короткого периода времени указывает на второстепенную роль генетической предрасположенности в этиопатогенезе данного заболевания. Кроме того, дети, рожденные от матери или отца с ожирением, которые перенесли бариатрическую операцию до зачатия детей, менее подвержены ожирению и развитию МС, чем дети, рожденные до бариатрической операции [20]. Тем не менее эпигенетика все же играет значимую роль в развитии МС, особенно в азиатских и европейских когортах [21]. Множественные генетические локусы, связанные с МС и его компонентами, были идентифицированы в рамках исследований по геномной ассоциации (GWAS) [22]. Подтвержден 21 локус, из которых 4 были описаны только недавно: rs765547 рядом с LPL; rs3782889 в MYL2; rs11065756, rs10849915 в CCDC63. Исследования азиатских и европейских когорт населения показали высокую степень наследуемости [23]. Наследуемость МС в Корее составляет 50–60 % [23]. В то же время вариант гена rs9939609, связанный с массой жира и ожирением, коррелирует с развитием МС преимущественно у европейцев [21]. Таким образом, генетическая предрасположенность является значимой составляющей патогенеза МС и может также влиять на его распространенность в азиатских и европейских когортах.

Неясно, в какой степени компоненты МС различаются среди населения с разным этническим происхождением. Например, преобладающими компонентами МС у индонезийцев были гипертензия (61%) и гипергликемия (51%), у населения Нидерландов — гипертензия (62%) и абдоминальное ожирение (40%) [24]. Американцы из Южной Азии имели высокую частоту встречаемости абдоминального ожирения [25]. Более половины больных диабетом живут в Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана. В ближайшие 25 лет ожидается, что рост заболеваемости диабетом будет особенно значительным в Африке [12]. Заболеваемость диабетом выше у коренных народов США (15 % среди американских индейцев), но ниже среди китайцев — 4,3%.

Интересны гендерные различия в распространенности МС. В большинстве исследований сообщалось о более высокой распространенности МС у женщин [6, 13]. Так, распространенность МС в Китае составила 17,1–19,6% среди мужчин и 13,0–22,7% среди женщин [18]. У жителей Индонезии данный показатель превышает заболеваемость МС среди лиц мужского пола (46% и 28% соответственно) [24]. Однако распространенность МС в высокогорных районах Китая выше у мужчин (5,9%) в сравнении с женщинами (1,8%) [26]. У мужчин, проживающих в Нидерландах, также заболеваемость МС выше (36%), чем у женщин (24%) [24].

В большинстве исследований сообщалось о более высокой распространенности МС у жителей городов [13]. В то же время в Китае МС чаще встречается у сельских жителей мужского пола, в то время как у взрослых городских жителей более распространены гипертензия и ожирение. Так, распространенность МС в городе и сельской местности составила соответственно 6,6% (11,9% у мужчин и 1,5% у женщин) против 3,0% (4,6% у мужчин и 1,8% у женщин) [26]. Текущие данные другого исследования указывают на высокую распространенность МС среди сельских жителей Китая, при этом чаще данное заболевание встречается у женщин [6].

Во всех эпидемиологических исследованиях распространенность МС увеличивается с возрастом, что обусловлено общностью биохимических изменений данного симптомокомплекса и старения [10, 27]. Результаты исследований N. Ivanova и соавт. позволяют предположить, что нейровоспаление белого вещества головного мозга, сопровождающее старение, может быть одним из возможных процессов, лежащих в основе развития МС и болезни Альцгеймера [27]. Присутствие только одного компонента МС существенно увеличивает риск его развития в более позднем возрасте [28]. Показано, что высокая распространенность МС также наблюдается среди пожилых людей с низким уровнем физической активности [29]. Наличие МС среди лиц старшего возраста чаще коррелирует с дислипидемией [29]. Распространенность данной патологии увеличивается при старении у лиц обоих полов. В то же время, несмотря на то, что симптомы депрессии, наблюдаемые в пожилом возрасте, были связаны с компонентами МС (повышенным уровнем глюкозы в плазме натощак и диабетом), эта связь была менее выражена у женщин [30]. Нарушения сна также характерны для лиц старшей возрастной группы. Как короткий (<6 ч), так и длительный сон (> 9 ч) связан с повышенным риском развития МС [31]. Продолжительность сна может быть определяющим фактором метаболического здоровья у пожилых, так как сон играет важную роль в поддержании гомеостаза внутренней среды, которая может регулировать физиологические, гормональные и психологические процессы [32].

Интересно, что МС присутствует у 4,8–7% молодых людей (до 30 лет) [28]. Атерогенная дислипидемия, определяемая как изменение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), была наиболее распространенным компонентом МС у молодых людей (26,9–41,2%), за ним следовали повышение артериального давления (16,6–26,6%), абдоминальное ожирение (6,8–23,6%), атерогенная дислипидемия, определяемая как повышение уровня триглицеридов (8,6–15,6%) и повышение уровня глюкозы натощак (2,8–15,4%).

Другими факторами, независимо связанными с распространенностью МС, являются низкий уровень образования, физической активности и состояние менопаузы [6, 18, 29]. Физическая активность средней интенсивности может снизить риск развития МС, диабета 2 типа, ССЗ и инсульта [33]. Комплексная программа сердечно-сосудистой реабилитации и изменения образа жизни является эффективным подходом к лечению пациентов с МС, оказывая положительное краткосрочное и долгосрочное влияние на контроль веса, уровень холестерина и триглицеридов [9]. Начало менопаузы имеет тенденцию увеличивать частоту общего и абдоминального ожирения [34] и риск развития МС [18]. Различия в степени выраженности абдоминального ожирения также ответственны за этнические различия в распространенности МС. Хорошо известно, что избыток висцеральной жировой ткани тесно связан с кардиометаболическими осложнениями и поэтому может объяснить и кардиометаболические различия, наблюдаемые между этническими группами [35].

Таким образом, распространенность МС имеет тенденцию к увеличению и зависит от многих составляющих, что объясняет сложности диагностики и подходов

к профилактике и лечению данной патологии. Одним из основных критериев, которые необходимо учитывать при разработке методов лечения и профилактики данной патологии, является метаболическое здоровье [36].

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ

Ожирение является основным компонентом МС и рассматривается как центральное патогенетическое звено синдрома комплекса [14]. Известно, что развитие ожирения сопровождается накоплением жировой ткани не только в местах ее физиологической локализации, но и в других органах [37]. Среди лиц с признаками избыточной массы тела и ожирения выделяют несколько подгрупп с разными метаболическими фенотипами: три метаболически здоровых фенотипа (с нормальной массой тела, с избыточной массой тела, с ожирением) и три метаболически нездоровых фенотипа (с нормальной массой тела, с избыточной массой тела, с ожирением). Phillips C.M. подробно описывает используемые в настоящее время критерии для определения метаболически здорового фенотипа среди детей, подростков и взрослых [38]. Хотя метаболическое здоровье можно определить как отсутствие инсулинорезистентности, текущее определение метаболического здоровья основано на отсутствии МС (или некоторых из его кардиометаболических показателей — дислипидемии, нарушенной резистентности к инсулину, артериальной гипертензии) у людей с избыточной массой тела. Дополнительным критерием является благоприятный воспалительный статус, определяемый уровнем С-реактивного белка [38].

В ряде исследований продемонстрировано, что около 10–30% лиц, страдающих ожирением, не имеют признаков МС и считаются метаболически здоровыми [37]. По другим данным, истинное метаболически здоровое ожирение представляет собой редкое явление и встречается в диапазоне от 3 до 6% среди пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ [39]. Очевидно, что абсолютное количество жира в организме не полностью отражает метаболическое здоровье и не может объяснить повышенный метаболический риск развития нарушений обмена веществ, развития резистентности к инсулину, МС, СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, страдающих ожирением [36]. Существует ряд антропометрических показателей, характеризующих количество жировой ткани, к которым относятся ИМТ, объем талии (ОТ), соотношение ОТ, роста и объема бедер (ОБ), сагиттальный абдоминальный диаметр, индекс висцерального ожирения (The Visceral Adiposity Index (VAI)), индекс стеатоза печени (Fatty Liver Index (FLI)) и "body adiposity index (BAI)". Для диагностики ожирения важна оценка его абдоминального типа посредством измерения ОТ и определения количества общей жировой массы в организме, поскольку ее повышенное процентное содержание может быть и у лиц с нормальными значениями ИМТ. Абдоминальное накопление жира относится к метаболически нездоровому фенотипу ожирения и связано с нарушением обмена веществ, развитием резистентности к инсулину и с высоким риском развития МС, ССЗ, СД2, тогда как общее ожирение — нет [34]. Например, один из фенотипов МС (the hypertriglyceridemic-waist (HW) phenotype) характе-

ризуется одновременным увеличением окружности талии и концентрацией триглицеридов, которые являются важными предикторами хронических заболеваний и патологических состояний, таких как ишемическая болезнь сердца и нарушение метаболизма глюкозы. В основе развития метаболически нездорового ожирения лежит не избыточное накопление жировой ткани, а изменения в функционировании адипоцитов и распределении жировой ткани в организме [37]. Такой вид ожирения характеризуется уменьшением подкожно-жировой клетчатки, гипертрофией висцеральных адипоцитов, провоспалительным состоянием жировой ткани.

Значение каждого фенотипа в развитии ассоциированных с ожирением заболеваний (ССЗ, СД2, НАЖБП) обсуждается. Например, в исследовании N. Eckel и соавт. установлено, что лица с метаболически здоровым ожирением имеют повышенный риск развития ССЗ в сравнении с метаболически здоровым фенотипом с нормальной массой тела. Однако этот риск был ниже, чем у лиц с метаболически нездоровым фенотипом ожирения и лиц с метаболически нездоровым фенотипом и нормальной массой тела. Кроме того, в группе с метаболически здоровым ожирением авторы наблюдали более высокий риск среди лиц мужского пола в сравнении с женским [40]. Метаболически здоровое ожирение связано с более высоким риском развития НАЖБП, независимо от висцерального ожирения [41]. Таким образом, лица, страдающие метаболически здоровым ожирением, также имеют риск развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, который выше, чем у лиц с нормальным ИМТ. Метаболически здоровое ожирение является показанием к коррекции массы тела и модификации факторов риска.

Известно, что нарушение липидного обмена способствует развитию ожирения, диабета и МС [42, 43]. Липидные изменения могут быть как причиной, так и следствием нарушения метаболизма глюкозы, в результате которого развивается резистентность к инсулину. Соответственно, МС и другие метаболические заболевания и состояния (гипергликемия, дислипидемия, гипертония и сахарный диабет 2 типа), характеризующиеся нарушениями в метаболизме глюкозы или липидов, тесно взаимосвязаны [44]. Однако общая точка зрения на взаимоотношения между МС и другими метаболическими заболеваниями отсутствует [42, 45]. Обычная диагностика и лечение этих заболеваний упускает из виду их взаимосвязь и гетерогенность. В работе Di Chen и соавт. было показано, что данные заболевания можно классифицировать на определенные метаболические подтипы, базирующиеся на показателях липидного обмена, метаболизма глюкозы, аминокислот и иммунной системы [45]. Эти подгруппы могут представлять собой альтернативный способ классификации болезней обмена веществ и потенциального развития метаболических заболеваний, улучшая таким образом их лечение и профилактику.

Таким образом, метаболическое фенотипирование лиц, страдающих ожирением, является крайне важным в отношении изучения патофизиологии нарушений обмена веществ и выявления лиц высокого риска, что направлено на оптимизацию стратегии профилактики и лечения МС. Метабомика признана мощным инструментом фенотипирования при хронических заболеваниях обмена

веществ и может быть стратегией выбора для исследования МС и его компонентов [46, 47]. Несмотря на то что в настоящее время внимание научно-исследовательских коллективов приковано к идентификации биомаркеров МС, их изучение с использованием метаболомики и липидомики является относительно новым направлением. Кроме того, метаболомика нацелена не только на идентификацию биомаркеров, но и на обнаружение эндогенных метаболитов, способных изменять фенотип клетки или организма. Метаболиты вовлечены в модуляцию различных процессов, таких как дифференцировка стволовых клеток, передача сигналов инсулина, иммунные ответы макрофагов и ряд других. Они играют разнообразную и важную роль в качестве сигнальных молекул, иммуномодуляторов и сенсоров окружающей среды. Это открывает возможность идентификации и применения метаболитов для воздействия на определенные фенотипы заболевания. В отличие от генов или белков, метаболиты легко доступны для тестирования и клинического использования.

БИОМАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Метаболомика является полезным инструментом для выяснения сложности метаболизма и индивидуальных вариаций МС в целях развития стратифицированного подхода. В рамках исследования I. Surowieś и соавт. были определены несколько метаболитов, которые связаны с МС [46]. Известно, что индексы VAI и FLI являются ранними предикторами МС. В ряде исследований установлено, что с VAI и FLI положительно связан уровень метаболита кишечных бактерий триметиламин-N-оксида (trimethylamine-N-oxide (TMAO)) [48, 49]. В исследовании Barrea Luigi и соавт. установлено, что уровни TMAO также увеличивались вместе с ИМТ. Эти результаты позволили авторам выдвинуть гипотезу о роли TMAO как раннего биомаркера развития дисфункции жировой ткани и НАЖБП до развития МС [49]. Известно, что НАЖБП встречается в 100% случаев у больных с МС и его ведущими механизмами развития являются активация процессов липолиза, ИР и окислительный стресс (ОС) [5]. В работе X. Gao и соавт. была изучена взаимосвязь между уровнем TMAO, L-карнитином сыворотки крови и компонентами МС (ожирение, артериальное давление, сывороточные липиды, уровень глюкозы в сыворотке крови и индекс резистентности к инсулину) [48]. Показано, что уровень L-карнитина был связан с нормальным уровнем глюкозы у больных МС, тогда как уровень TMAO — с гипергликемией. Важность кишечного микробиома в развитии МС была подтверждена и в исследовании H. Plovier и соавт. [50]. Так, введение бактерий *A. muciniphila* корректировало параметры МС в экспериментальных условиях [50]. Примечательно, что полиметоксифлавоны цитрусовых положительно влияют на прогрессирование МС у мышей, которые получают высокожировую диету, за счет ингибирования дисбактериоза кишечника и регулирования метаболизма аминокислот [51].

Для СД2 характерна метаболическая картина, связанная в основном с измененным метаболизмом аминокислот, углеводов и микробиоты. При сочетании СД2 и МС наблюдался более низкий уровень углеводного 1,5-ангидроглюцитолола [52]. Высокий уровень мочевой

кислоты в сыворотке крови связан с повышенным риском развития СД2, гипертонией и МС [46]. Интересно, что некоторые из описанных биохимических путей развития МС связаны с ОС. Так, высокие уровни многих аминокислот (например, валина) при МС были связаны с имеющимся ОС [53].

Ацилкарнитины — класс соединений, который позволил по-новому взглянуть на биохимические пути, связанные с МС [46]. Ацилкарнитины необходимы для транспорта жирных кислот через мембрану митохондрий для β -окисления. Ацилкарнитины положительно коррелируют с уровнями глюкозы натощак [46]. Более высокие концентрации ацилкарнитинов в крови были связаны с ожирением, ИР и СД2. В экспериментальном исследовании *in vitro* M. Aichler и соавт. продемонстрировали, что высокие концентрации ацилкарнитина вызывают дисбаланс между синтезом и секрецией инсулина, что способствует развитию дисфункции бета-клеток в ткани поджелудочной железы [54]. Данный класс соединений также перспективен для изучения в качестве потенциального биомаркера МС.

Кетокислоты (альфа-кетоглутаровая, молочная и пировиноградная кислота) также коррелируют с МС. Важно отметить, что высокие уровни лактата как продукта окисления пировиноградной кислоты свидетельствуют об ОС. Триглицериды прямо коррелируют с МС, в то время как триацилглицерол имеет обратную корреляцию с несколькими компонентами синдрома [46]. Дальнейшие исследования могут помочь в изучении биомаркерной роли кетокислот при МС.

Фосфатидилхолин значительно повышен у пациентов с МС и имеет положительную корреляцию с окружностью талии, уровнем глюкозы в плазме, свободными жирными кислотами и уровнями триглицеридов, а также с провоспалительными маркерами, такими как интерлейкины (IL-1b и IL-8) [55]. Кроме того, обнаружена прямая корреляция фосфатидилхолина с лептином и отрицательная — с адипонектином. Вероятно, фосфатидилхолин может стать новым биомаркером МС, который указывает на развитие воспаления [55].

Жирные кислоты и их производные также рассматриваются в качестве значимых маркеров развития МС [43]. Novgorodtseva T.P. и соавт. был изучен липидом крови у пациентов с МС с ИР и без ИР. У пациентов с МС при отсутствии нарушений глюкозо-инсулинового гомеостаза и у пациентов с ИР выявлено накопление полиненасыщенных жирных кислот (18:2n6, 18:3n3, 22:4n6) и снижение пула насыщенных кислот (12:0, 14:0, 16:0, 17:0) в плазме крови [43]. Выявлен дефицит в мембранах эритроцитов полиненасыщенных жирных кислот (18:3n3, 20:4n6) с преобладанием насыщенных ЖК (14:0, 18:0). У лиц с МС независимо от состояния углеводного обмена установлено высокое содержание окисленных производных жирных кислот — лейкотриена B_4 и 6-кето-простагландина- $F_{1\alpha}$ в сыворотке крови. При развитии ИР у пациентов с МС наблюдается увеличение синтеза тромбосана A_2 . Таким образом, липидомный анализ жирных кислот и их окисленных производных может явиться значимым инструментом для изучения механизмов развития МС и его диагностики [43].

Гамма-аминомасляная кислота (gamma-aminobutyric acid (GABA)), d-пироглутаминовая кислота (d-pyroglutamic

acid (PGA)) и N-ацетил-d-триптофан (N-acetyl-d-tryptophan (NAT)) относятся к метаболитам, уровень которых изменяется у пациентов с МС без сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 и коррелирует с биомаркерами воспаления [56]. Так, уровни GABA и PGA были повышены у пациентов с МС, по сравнению с контрольной группой, в то время как NAT был снижен на 90%. Уровень GABA коррелировал с показателями систолического артериального давления, лептином и эндотоксином, а NAT обратно коррелировал с уровнем глюкозы, триглицеридами, C — реактивным белком, toll-подобным рецептором-4, липополисахарид-связывающим белком, хемерин и ретинол-связывающим белком-4. Таким образом, GABA и PGA активируют воспаление при МС, тогда как NAT смягчает этот ответ.

В последние годы активно изучается биомаркерная роль ряда цитокинов при МС. Хроническое воспаление низкой интенсивности является ключевым фактором развития МС [57]. Этот воспалительный ответ опосредуется инфильтрацией иммунных клеток и экспрессией воспалительных цитокинов. IL6, секретируемый миелоидными клетками, ингибирует накопление макрофагов жировой ткани. Эти наблюдения дают физиологическое понимание сложности IL6-опосредованной регуляции воспаления [58]. Макрофаги жировой ткани являются основными участниками энергетического обмена. Провоспалительные (M1) макрофаги стимулируют стеатоз печени и адипогенез, тогда как противовоспалительные макрофаги (M2) обладают обратным действием [59, 60]. Ограниченный макрофагами дефицит метил-CpG-связывающего домена белка 2 (methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2)) вызывал развитие стеатоза печени и ожирения в экспериментальной модели [61]. Накопление в жировой ткани M1 макрофагов опосредуется альфа-1-интегрином. Задержка и активация макрофагов M1 в жировой ткани ингибируют функции адипоцитов. Роль интегрин альфа-1 в ожирении особенно важна, что подтверждается тем фактом, что FDA одобрила препарат Натализумаб (*Natalizumab*), который блокирует этот интегрин.

Активно изучается роль некоторых цитокинов, продуцируемых адипоцитами, в качестве биомаркеров МС. Высокая значимость в патофизиологии системного воспаления при ожирении отводится изменению уровней адипокинов — лептина и адипонектина [58]. Являясь основным медиатором воспаления при ожирении, лептин обладает провоспалительным действием [62] и подавляет аппетит, а его генетический дефект вызывает ожирение [63]. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину, а также выживаемость и функциональность бета-клеток поджелудочной железы. Гиперэкспрессия адипонектина оказывает положительное влияние на жировую ткань, в частности на увеличение плотности митохондрий, уменьшение размера адипоцитов и транскрипционную активацию факторов, связанных с эстерификацией свободных жирных кислот [64]. В отличие от лептина, экспрессия адипонектина при ожирении снижается, что может быть предиктором развития МС [3].

К биомаркерам МС можно отнести цинк- α_2 -гликопротеин, который является адипокином, участвующим в регуляции липидного обмена [65]. Связь уровня адипонектина и цинк- α_2 -гликопротеина указывает на его роль в развитии ИР и МС. Кроме того, снижение уровня цир-

кулирующего цинк- α_2 -гликопротеина у пациентов с МС прогрессирует с увеличением числа его компонентов.

В последнее время костная ткань рассматривается как плеiotропный эндокринный орган, секретирующий остеокальцин и липокалин 2 (*Lipocalin2 (LCN2)*), которые регулируют гомеостаз глюкозы [66, 67]. Кроме того, LCN2 определяет чувствительность к инсулину, снижает потребление пищи, активируя *melanocortin 4 receptor (MC4R)*-зависимый путь [68]. Эти результаты идентифицируют LCN2 как гормон, который подавляет аппетит зависимым от MC4R образом, и показывают, что контроль аппетита является эндокринной функцией костной ткани. Возможно, LCN2 можно рассматривать в качестве одного из биомаркеров МС.

Гормоны щитовидной железы являются хорошо известными факторами, регулирующими энергетический обмен [69, 70]. Недавно было описано взаимодействие гормонов щитовидной железы и рецептора печени (*liver x receptor (LXR)*) [71]. Снижение экспрессии LXR у мышей приводит к увеличению секреции гормонов щитовидной железы. Кроме того, снижение экспрессии перинатальной дейодиназы 2 (*perinatal deiodinase 2*) в гепатоцитах уменьшает восприимчивость к развитию стеатоза и ожирения, вызванных высокожировой диетой [71]. Изучение биомаркерной роли гормонов щитовидной железы может быть перспективным для исследований.

Тромбин также способствует развитию ожирения, вызванного высокожировой диетой, через развитие фибринового воспаления. Лечение ингибитором тромбина дабигатраном блокирует развитие ожирения и МС [72]. Добавление витамина D самкам мышей снижает риск развития МС у их потомства [73]. Недавно разработан агонист PPAR, который оказывал положительное влияние на течение МС в экспериментальных условиях [74].

Стресс эндоплазматического ретикулаума является еще одним важным фактором в патогенезе МС [75]. В эксперименте на мышах B. Shan и соавт. показали, что стресс, вызванный диетой с высоким содержанием жиров, зависит от активности фермента, нуждающегося в инозитоле (*inositol-requiring enzyme 1 alpha (IRE1alpha)*) [76]. Его дефицит предотвращал развитие ожирения, ИР и стеатоза печени, вызванных высокожировой диетой.

В то же время стоит отметить, что на сегодняшний день опубликовано немного статей об идентификации биомаркеров и эндогенных метаболитов МС с использованием метаболомики и липидомики у взрослых, поэтому трудно делать однозначные выводы из имеющихся данных [77]. Необходимо более глубокое изучение патофизиологических механизмов МС, которые связывают с достижениями в области метаболического фенотипирования [78]. МС имеет характерный метаболический профиль, однако существует много дискуссионных вопросов о причинно-следственных взаимоотношениях различных компонентов МС и их патофизиологической интеграции. В связи с этим актуальным является выделение подгрупп пациентов с определенными фенотипами МС, которые ассоциируются с высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Каким фенотипом проявится МС, зависит от взаимодействия различных факторов (генетических, внешней среды, образа жизни). В этой связи, сочетание метаболомики с исследованиями геномики, транскриптомики и протеомики улучшит понимание

патофизиологии конкретного клинического фенотипа. Такой подход может быть важным шагом на пути к персонализированной медицине, при которой индивидуум рассматривается с учетом влияния генетической составляющей, окружающей среды и образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования по оценке распространенности МС сообщают о противоречивых результатах из-за различий в применяемых диагностических критериях, однако общепризнано, что распространенность данной патологии увеличивается в развитых и развивающихся странах мира, что сопровождается ростом распространенности СД2, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения.

Распространенность МС зависит от многих факторов, способствующих его развитию, что объясняет сложности диагностики и подходов к профилактике и лечению данной патологии. Возраст, факторы образа жизни, социально-экономический статус играют важную роль в развитии МС. Инсулинорезистентность, дисрегуляция липидного обмена, ожирение и генетическая предрасположенность также являются факторами, влияющими на риск развития и прогрессирования МС. Особенности распределения и дисфункция жировой ткани признаны важными факторами развития ИР, связанной с ожирением, а также риском формирования кардиометаболических заболеваний и МС. В то же время лица, страдающие метаболически здоровым ожирением, также имеют риск развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, который выше, чем у лиц с нормальным ИМТ. В этой связи детальное метаболическое фенотипирование может служить способом выявления лиц, подверженных повышенному риску развития метаболических заболеваний.

Несмотря на идентификацию многих биомаркеров и эндогенных метаболитов МС, на сегодняшний день опубликовано немного литературных данных об их идентификации с использованием метаболомики и липидомики. Изучение механизмов МС в значительной степени связывают с достижениями в области метаболического фенотипирования, поэтому метаболомика может быть стратегией выбора для глубокого исследования МС и его компонентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ. Тема НИР «Изучить клиничко-функциональные и метаболические взаимосвязи в рамках метаболического синдрома и разработать пути оптимизации патогенетической терапии», № госрегистрации 01200706095.

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

Участие авторов. Кытикова О.Ю. — концепция и дизайн исследования, подготовка и написание текста статьи; Антонюк М.В. — концепция и дизайн исследования, подготовка текста статьи; Кантур Т.А. — анализ данных, подготовка текста статьи, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Новгородцева Т.П. — интерпретация результатов, подготовка текста статьи, внесение принципиальных изменений; Денисенко Ю.К. — анализ данных, 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. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. — М.: 2013. — 43 с. [Rekomendacii po vedeniju bol'nyh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendacii. Moscow: 2013. 43 p. (In Russ.)].
2. Kuschner MCC, Bloch KV, Szklo M, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Revista de saúde Pública*. 2016;50(1):256–268. doi: <https://doi.org/10.1590/S01518-8787.2016050006701>.
3. Xiang Y, Zhou W, Duan X, et al. Metabolic Syndrome, and Particularly the Hypertriglyceridemic-Waist Phenotype, Increases Breast Cancer Risk, and Adiponectin Is a Potential Mechanism: A Case-Control Study in Chinese Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:905. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00905>
4. Lee J, Lee KS, Kim H, et al. The relationship between metabolic syndrome and the incidence of colorectal cancer. *Environ Health Prev Med*. 2020;25(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00845-w>
5. Grgurevic I, Podrug K, Mikolasevic I, et al. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Clinical Practice and an Individualized Approach. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020:1–10. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9181368>
6. Wang Y, Tu R, Yuan H, et al. Associations of unhealthy lifestyles with metabolic syndrome in Chinese rural aged females. *Sci Rep*. 2020;10(1):2718. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59607-x>
7. Lee M-K, Han K, Kim MK, et al. Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2313. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59203-z>
8. Lee M-K, Han K, Kim MK, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
9. Brandão AD, da Silva JH, Mariane Oliveira Lima S, et al. Short and long term effect of treatment non-pharmacological and lifestyle in patients with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0522-y>
10. Bloomgarden ZT. Symposium: Debating the Metabolic Syndrome. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions. Washington: DC; 2006; June 9–13.
11. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):35–52. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169405>
12. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
13. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC public. health*. 2017;17:101. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4041-1>
14. Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., и др. Метаболический синдром. Актуальные вопросы диагностики, патогенеза и восстановительного лечения: монография. — Владивосток: Изд-во Дальневост. федерал. ун-та; 2018. — 212 с. [Antonjuk MV, Novgorodceva TP, Denisenko JuK, et al. *Metabolicheskij sindrom. Aktual'nye voprosy diagnostiki, patogeneza i vosstanovitel'nogo lechenija: monografija*. Vladivostok: Izd-vo Dal'nevost. federal. un-ta; 2018. 212 p. (In Russ.)].
15. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

16. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc.* 2001;285(19):2486-2497. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
17. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1297-1303. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1297>
18. Wu LT, Shen YF, Hu L, et al. Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi province, China. *BMC Public Health.* 2020;20(1):133. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8207-x>
19. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:160287. doi: <https://doi.org/10.5888/pcd14.160287>
20. Ferguson-Smith AC, Patti ME. You are what your dad ate. *Cell Metab.* 2011;13(2):115-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.011>
21. Hardy DS, Garvin JT, Mersha TB, Racette SB. Ancestry specific associations of FTO gene variant and metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(6):e18820. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018820>
22. Lee H-S, Kim Y, Park T. New Common and Rare Variants Influencing Metabolic Syndrome and Its Individual Components in a Korean Population. *Sci Rep.* 2018;8(1):5701. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23074-2>
23. Musani SK, Martin LJ, Woo JG, et al. Heritability of the Severity of the Metabolic Syndrome in Whites and Blacks in 3 Large Cohorts. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(2). doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001621>
24. Sigit FS, Tahapary DL, Trompet S, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: a cross-sectional analysis of two population-based studies. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0503-1>
25. Palaniappan LP, Wong EC, Shin JJ, et al. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. *In J Obe.* 2017;35:393-400. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.152>
26. Huang X, Hu Y, Du L, et al. Metabolic syndrome in native populations living at high altitude: a cross-sectional survey in Derong, China. *BMJ Open.* 2020;10(1):e032840. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032840>
27. Ivanova N, Liu Q, Agca C, et al. White matter inflammation and cognitive function in a co-morbid metabolic syndrome and prodromal Alzheimer's disease rat model. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1698-7>
28. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev. Med. Rep.* 2017;7:211-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2017.07.004>
29. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:e29-322. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
30. Liu J-H, Qian Y-X, Ma Q-H, et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome components among older Chinese adults. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00526-2>
31. Fan L, Hao Z, Gao L, et al. Non-linear relationship between sleep duration and metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2):e18753. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018753>
32. Selvi Y, Kandeger A, Boysan M, et al. The effects of individual biological rhythm differences on sleep quality, daytime sleepiness, and dissociative experiences. *Psychiatry Res.* 2017;256:243-248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.059>
33. 1. Liao C-C, Sheu WH-H, Lin S-Y, et al. The Relationship Between Abdominal Body Composition and Metabolic Syndrome After a Weight Reduction Program in Adult Men with Obesity. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:1-8. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S228954>
34. Goh VHH, Hart WG. Excess fat in the abdomen but not general obesity is associated with poorer metabolic and cardiovascular health in premenopausal and postmenopausal Asian women. *Maturitas.* 2018;107:33-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.002>
35. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Bettencourt N, et al. The ratio between visceral and subcutaneous abdominal fat assessed by computed tomography is an independent predictor of mortality and cardiac events. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(5):331-337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2016.09.006>
36. Филатова Г.А., Дзюпю Т.И., Гришина Т.И. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2018. — Т. 7. — №1. — С. 58-67. [Filatova GA, Djepjui TI, Grishina TI. Ozhirenie: spornye voprosy, opredelajushhie metabolicheskoe zdorov'e. *Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie.* 2018;7(1):58-67. (In Russ.)].
37. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
38. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology determinants, and implications. *Ann NY Acad Sci.* 2017;1391(1):85-100. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13230>
39. Brown RE, Kuk JL. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position. *Obes. Rev.* 2015;16(1):77-87. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12232>
40. Eckel N, Meidtnr K, Kalle-Uhlmann T, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016;23(9):956-966. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487315623884>
41. Chen TP, Lin WY, Chiang CH, et al. Metabolically healthy obesity and risk of non-alcoholic fatty liver disease severity independent of visceral fat. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021. doi: 10.1111/jgh.15544.
42. Kytikova OY, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodtseva TP. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. *Obesity and Metabolism.* 2019;15(4):9-14. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9578>
43. Novgorodtseva TP, Karaman YK, Zhukova NV, et al. Composition of fatty acids in plasma and erythrocytes and eicosanoids level in patients with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):82. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-82>
44. Niu H, Zhang H, Peng J, et al. Quantitative endogenous peptidomics analysis of the type-2 diabetic clinical serum samples. *Chinese J Chromatogr.* 2019;37(8):853. doi: <https://doi.org/10.3724/SP.J.1123.2019.03012>
45. Chen D, Zhao X, Sui Z, et al. A multi-omics investigation of the molecular characteristics and classification of six metabolic syndrome relevant diseases. *Theranostics.* 2020;10(5):2029-2046. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.41106>
46. Surowiec I, Noordam R, Bennett K, et al. Metabolomic and lipidomic assessment of the metabolic syndrome in Dutch middle-aged individuals reveals novel biological signatures separating health and disease. *Metabolomics.* 2019;15(2):23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1484-7>
47. Liggi S, Griffin JL. Metabolomics applied to diabetes-lessons from human population studies. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2017;93:136-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.10.011>
48. Gao X, Tian Y, Randell E, et al. Unfavorable Associations Between Serum Trimethylamine N-Oxide and L-Carnitine Levels With Components of Metabolic Syndrome in the Newfoundland Population. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00168>
49. Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as Novel Potential Biomarker of Early Predictors of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2018;10(12):1971. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10121971>
50. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* 2017;23(1):107-113. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4236>
51. Zeng S-L, Li S-Z, Xiao P-T, et al. Citrus polymethoxyflavones attenuate metabolic syndrome by regulating gut microbiome and amino acid metabolism. *Sci Adv.* 2020;6(1):6208. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax6208>

52. Ouchi S, Shimada K, Miyazaki T, et al. Low 1,5-anhydroglucitol levels are associated with long-term cardiac mortality in acute coronary syndrome patients with hemoglobin A1c levels less than 7.0%. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):151. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0636-1>
53. Zhenyukh O, Civantos E, Ruiz-Ortega M, et al. High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:165-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.009>
54. Aichler M, Borgmann D, Krumsiek J, et al. N-acyl Taurines and Acylcarnitines Cause an Imbalance in Insulin Synthesis and Secretion Provoking β Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2017;25(6):1334-1347. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.012>
55. Ramakrishnan N, Denna T, Devaraj S, et al. Exploratory lipidomics in patients with nascent Metabolic Syndrome. *J Diabetes Complications*. 2018;32(8):791-794. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.05.014>
56. Shim K, Gulhar R, Jialal I. Exploratory metabolomics of nascent metabolic syndrome. *J Diabetes Complications*. 2019;33(3):212-216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.12.002>
57. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2018;40(2):215-224. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5>
58. Han MS, White A, Perry RJ, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(6):2751-2760. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1920004117>
59. Mouton AJ, Li X, Hall ME, et al. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circ Res*. 2020;126(6):789-806. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.312321>
60. Dini L, Tacconi S, Carata E, et al. Microvesicles and exosomes in metabolic diseases and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;51:27-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.12.008>
61. Jing Y, Wu F, Li D, et al. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;461:256-264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.025>
62. Khodamoradi K, Parmar M, Khosravizadeh Z, et al. The role of leptin and obesity on male infertility. *Curr Opin Urol*. 2020;30(3):334-339. doi: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000762>
63. Shiba CK, Dâmaso AR, Rhein SO, et al. Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women. *Nutr Hosp*. 2020. doi: <https://doi.org/10.20960/nh.02777>
64. Benrick A, Chancón B, Micallef P, et al. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(34):E7187-E7196. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1708854114>
65. Lei L, Li K, Li L, et al. Circulating zinc- α -glycoprotein levels are low in newly diagnosed patients with metabolic syndrome and correlate with adiponectin. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14(1):53. doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0210-6>
66. Urbach A, Thieme A-K, Mertens C, et al. Macrophage-Secreted Lipocalin-2 Promotes Regeneration of Injured Primary Murine Renal Tubular Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2038. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21062038>
67. Currò D, Vergani E, Bruno C, et al. Plasmatic lipocalin-2 levels in chronic low-grade inflammation syndromes: Comparison between metabolic syndrome, total and partial adult growth hormone deficiency. *BioFactors*. 2020;46(4):629-636. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1628>
68. Mosialou I, Shikhel S, Liu J-M, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. *Nature*. 2017;543(7645):385-390. doi: <https://doi.org/10.1038/nature21697>
69. Nie X, Ma X, Xu Y, et al. Characteristics of Serum Thyroid Hormones in Different Metabolic Phenotypes of Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:68. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00068>
70. Amouzegar A, Kazemian E, Abdi H, et al. Association Between Thyroid Function and Development of Different Obesity Phenotypes in Euthyroid Adults: A Nine-Year Follow-Up. *Thyroid*. 2018;28(4):458-464. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0454>
71. Miao Y, Warner M, Gustafsson J-Å. Liver X receptor β : new player in the regulatory network of thyroid hormone and 'browning' of white fat. *Adipocyte*. 2016;5(2):238-242. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1142634>
72. Kopec AK, Abrahams SR, Thornton S, et al. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation. *J Clin Invest*. 2017;127(8):3152-3166. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI92744>
73. Villa CR, Chen J, Wen B, et al. Maternal vitamin D beneficially programs metabolic, gut and bone health of mouse male offspring in an obesogenic environment. *In J obes*. 2016;40(12):1875-1883. doi: [10.1038/ijo.2016.177](https://doi.org/10.1038/ijo.2016.177)
74. Cox RL. Rationally designed PPAR δ -specific agonists and therapeutic potential for metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:3284-3285. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1702084114>
75. Alicka M, Marycz K. The Effect of Chronic Inflammation and Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress in the Course of Metabolic Syndrome and Its Therapy. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/4274361>
76. Shan B, Wang X, Wu Y, et al. The metabolic ER stress sensor IRE1 α suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity. *Nat Immunol*. 2017;18(5):519-529. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3709>
77. Monnerie S, Comte B, Ziegler D, et al. Metabolomic and Lipidomic Signatures of Metabolic Syndrome and its Physiological Components in Adults: A Systematic Review. *Sci Rep*. 2020;10(1):669. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56909-7>
78. Dumas M, Kinross J, Nicholson JK. Metabolic Phenotyping and Systems Biology Approaches to Understanding Metabolic Syndrome and Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2014;146(1):46-62. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

Кытикова Оксана Юрьевна, д.м.н. [Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD]; адрес: Россия, 690105, Владивосток, ул. Русская, д. 73 Г [address: 73 G Russkaya street, 690105, Vladivostok, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; eLibrary SPIN: 3006-5614; e-mail: kytikova@yandex.ru

Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Antonyuk, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; eLibrary SPIN: 3446-4852; e-mail: antonyukm@mail.ru

Кантур Татьяна Александровна, к.м.н. [Tatyana A. Kantur, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7851-6141>; eLibrary SPIN: 7889-7290; e-mail: kanturovichi@yandex.ru

Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [Tatyana P. Novgorodtseva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; eLibrary SPIN: 5888-6099; e-mail: nauka@niivl.ru

Денисенко Юлия Константиновна, д.б.н. [Yuliya K. Denisenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>; eLibrary SPIN-код: 4997-3432; e-mail: karaman@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 302-312. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12704>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kytikova OY, Antonyuk MV, Kantur TA, Novgorodtseva TP, Denisenko YK. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):302-312. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12704>

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ПРОБЛЕМА СОПРЯЖЕННОСТИ И ЭТАПНОСТИ РАЗВИТИЯ



© Е.В. Киселева*, Т.Ю. Демидова

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

Широкая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета 2 типа (СД2), а также их взаимосвязи определяет необходимость прицельного рассмотрения данной патологии с целью оптимизации подходов к диагностике и лечению пациентов с НАЖБП и СД2. Являясь компонентами метаболического синдрома, эти два заболевания во многом имеют схожие механизмы развития и прогрессирования, синергично повышая риск неблагоприятных исходов у коморбидных пациентов. Несмотря на общность патофизиологических механизмов, актуальным остается вопрос о последовательности развития НАЖБП и СД2.

По результатам анализа литературы выделено две основных теории: алиментарная и метаболическая. Согласно алиментарной теории, первичным звеном патогенеза выступают ожирение и сопряженное с ним избыточное накопление свободных жирных кислот и триглицеридов в печени, приводящее впоследствии к инсулинорезистентности и развитию СД2. В противоположность этому, в метаболической теории в качестве первичного удара рассматривается сопутствующая диабету инсулинорезистентность, которая независимо от ожирения создает предпосылки для повреждения печени. Помимо этого, в обзоре уделено особое внимание рассмотрению новой концепции — метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), рассматриваемой в качестве печеночного компонента метаболического синдрома. В рамках данной концепции выделяют различные клинические фенотипы НАЖБП, определяющие путь, по которому развиваются рассматриваемые заболевания. В заключение в обзоре обсуждается патогенетически обоснованная терапия, акцент в которой сделан на преодоление инсулинорезистентности, коррекцию атерогенной дислипидемии и восстановление структуры и функции клеток печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет 2 типа; ожирение; инсулинорезистентность; метаболический синдром; МАЖБП.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE PROBLEM OF CONJUNCTION AND PHASING

© Elizaveta V. Kiseleva*, Tatyana Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia, Moscow, Russia

The widespread prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), as well as their combination, determines the need for a targeted analysis of this pathology in order to optimize approaches to the diagnosis and treatment of patients with NAFLD and T2DM. As components of the metabolic syndrome, these two diseases have largely similar mechanisms of development and progression, simultaneously increasing the risk of adverse outcomes in comorbid patients. Despite the common pathophysiological mechanisms, the question of the development of NAFLD and T2DM remains significant.

Upon conducting literature analysis, two main theories have been identified: alimentary and metabolic. According to the alimentary theory, the primary link in the pathogenesis is obesity and the associated excessive accumulation of free fatty acids and triglycerides in the liver, which subsequently leads to insulin resistance and the development of T2DM. In contrast, the metabolic theory considers diabetes-related insulin resistance as the first hit, which, regardless of obesity, creates preconditions for liver damage. In addition, the review focuses on the consideration of the new concept of Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) as a hepatic manifestation of the metabolic syndrome and considers the clinical phenotypes identified within this pathology. In conclusion, pathogenically based treatment goals in patients with NAFLD and T2DM are overcoming insulin resistance, correcting atherogenic dyslipidemia, and restoring the structures and functions of liver cells.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; obesity; insulin resistance; metabolic syndrome; MAFLD.

ВВЕДЕНИЕ

Мы живем в эпоху, когда на смену инфекционным болезням как основным причинам смерти в экономически развитых странах пришли хронические неинфекционные заболевания, среди которых значимое место

отводится кардиометаболической патологии. Массовая урбанизация и стремительно меняющийся в связи с этим уклад жизни не могли не отразиться на показателях здоровья населения. Тяжелое бремя метаболических нарушений и их последствий вынуждает врачей всех специальностей все чаще поднимать данную тему [1].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В 1922 г. G.F. Lang сделал заключение о том, что между артериальной гипертензией и ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой имеется четкая связь, что позднее было подтверждено многочисленными исследованиями [2, 3]. Позднее, в 1988 г., G.M. Reaven ввел понятие «метаболический синдром X», который включал инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидотеинемии, гипертриглицеридемию и артериальную гипертензию [4].

Сегодня же накопленные знания позволяют значительно шире смотреть на проблему метаболического синдрома (МС), прицельно рассматривать те или иные факторы риска и выбирать более персонализированные подходы к диагностике и лечению.

В рамках данного обзора проведен анализ актуальных теорий патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета 2 типа (СД2), в которых основное место отводится инсулинорезистентности и ожирению. Поиск литературы проводился по ключевым словам «неалкогольная жировая болезнь печени», «сахарный диабет 2 типа», «инсулинорезистентность» и «ожирение» в базах Pubmed и Elibrary.ru за период с 1998 по 2021 гг.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА КАК КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Одним из заболеваний, ассоциированных с МС, является НАЖБП [5, 6]. Согласно последним клиническим рекомендациям Научного Общества Гастроэнтерологов России (НОГР) и Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов (РНМОТ), НАЖБП представляет собой хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [7].

На сегодняшний день распространенность НАЖБП составляет 25%, причем наблюдается устойчивая тенденция к неуклонному росту данного показателя [8]. Настораживает тот факт, что НАЖБП уже сегодня является ведущей в этиологии хронических заболеваний печени по всему миру. При этом зачастую она склонна прогрессировать в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), а также повышать риск как общей, так и ассоциированной с заболеваниями печени смертности. Более того, НАЖБП и ее последствия наиболее часто приводят к необходимости трансплантации печени [9].

Итак, как было сказано выше, НАЖБП ассоциирована с метаболическими нарушениями, причем, по некоторым данным, она сама представляет собой МС, являясь его печеночным компонентом [10, 11]. Так, в 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее врачам всех специальностей новую дефиницию — МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease) [12]. Данное определение в полной мере отражает как связь жирового гепатоза с метаболическими нарушениями, так и саму

многогранность данного заболевания, оказывающего влияние на другие системы органов и имеющего последствия далеко за пределами печени.

Одна из вершин айсберга метаболических нарушений, активно обсуждаемая сегодня в медицинском сообществе, — это НАЖБП, или, как мы теперь вправе ее называть, МАЖБП. Другой не менее серьезной проблемой, сопряженной с МС, является СД2. Так, в 2019 г. численность пациентов с диабетом в возрасте от 20 до 79 лет составила 463 млн [13]. В то же время, по прогнозам Международной Диабетической Федерации, к 2030 г. каждый десятый взрослый будет страдать СД2. [14]. Связывая диабет с заболеваниями печени, стоит отметить, что частота встречаемости НАЖБП среди пациентов с СД2 в два раза выше, чем в общей популяции, что в цифрах составляет 55,5% [15].

Стоит отметить, что в рутинной эндокринологической практике патология печени у пациентов с диабетом зачастую остается в тени [16]. Отсутствие должной настороженности со стороны врача первичного звена имеет свои последствия. Сочетание этих двух патологий не только повышает риск развития более тяжелой формы НАЖБП и ассоциированных с данным состоянием госпитализаций, но также затрудняет достижение гликемического контроля у лиц с диабетом и способствует развитию атерогенной дислипидемии [17].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Таким образом, СД2 и НАЖБП зачастую сосуществуют друг с другом, синергично повышая риск неблагоприятных исходов среди затронутых данной проблемой лиц [18–22]. При этом ядром такой многоликой проблемы, как МС, является печень. Будучи главным органом, регулирующим углеводный и жировой обмен, печень объединяет НАЖБП и СД2. Инсулинорезистентность и ожирение — те два патологических состояния, которые в качестве одного из основных органов-мишеней выбирают именно печень. Однако актуальным остается вопрос последовательности и механизмов развития обменных нарушений при НАЖБП и СД2: идут ли эти два заболевания параллельно, отягощая течение МС и повышая таким образом риск сердечно-сосудистой смертности (ССС), или же они являют собой цепочку последовательных этапов одного метаболического континуума.

ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Краеугольным камнем проблемы взаимосвязи НАЖБП и СД2, как было сказано выше, являются ожирение и инсулинорезистентность. Хотя ожирение, безусловно, принято считать предиктором развития множества заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии, ишемической болезни сердца и некоторых видов рака, однако СД2 наиболее прочно ассоциируется с высоким индексом массы тела (ИМТ). Так, ожирение затрагивает порядка 44% лиц, страдающих СД2 [23]. Другая сторона медали — инсулинорезистентность. Лежащая в основе СД2, она относится к одному из обязательных компонентов МС [24]. Наряду с диабетом НАЖБП также

приписывают инсулинорезистентность как один из основных механизмов развития данного заболевания, что выражается как в нарушении углеводного, так впоследствии и жирового обмена, результатом чего и является накопление липидов в клетках печени [25–27].

АЛИМЕНТАРНАЯ ТЕОРИЯ

Согласно одной из современных теорий, избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) при НАЖБП приводит к повреждению сигнальных путей инсулина и развитию инсулинорезистентности, что, в свою очередь, ведет к постепенному нарушению секреции инсулина и манифестации СД2 [28].

Данная теория, казалось бы, простая для понимания, с легкостью объясняет последовательность этапов одного и того же процесса, где диабет рассматривается как закономерное продолжение жировой инфильтрации печени. Описанную теорию можно назвать алиментарной, так как в соответствии с ней избыточное накопление липидов в печени связано с их непосредственным поступлением извне [29]. Действительно, НАЖБП выявляется у 100% больных с абдоминальным ожирением и МС [30], при этом у 20–47% среди них имеет место неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — прогностически более злокачественная форма НАЖБП [31].

Более подробно механизм влияния алиментарного фактора и, как следствие, ожирения на печень и углеводный обмен представляется следующим образом.

I. Стеатоз печени.

Избыточное потребление богатой животными жирами и легкоусвояемыми углеводами пищи приводит к поступлению большого количества СЖК из желудочно-кишечного тракта в кровоток и затем в ткани. Происходит накопление липидов, выражающееся в гипертрофии и гиперплазии адипоцитов. Жировая ткань, обладая функцией эндокринной железы, изменяет свою секреторную активность и начинает продуцировать большое количество медиаторов воспаления (фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), СЖК, интерлейкин-6 и др.), вызывая развитие медленно прогрессирующего хронического воспаления [32]. Данный процесс также сопровождается избыточным поступлением СЖК в портальную систему и печень. Возникает дисбаланс между поступлением липидов в печень, их синтезом и утилизацией, что проявляется накоплением в гепатоцитах жировых вакуолей, содержащих триглицериды, то есть развитием стеатоза [33].

II. Стеатогепатит и инсулинорезистентность.

Активно секретируемые жировой тканью медиаторы воспаления непосредственно повреждают мембраны гепатоцитов, вызывая активацию цитохрома P450, усиливая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и индуцируя развитие оксидативного стресса, что повреждает клетки печени. Происходят гибель гепатоцитов по механизму апоптоза и некроза, а также накопление фиброзной ткани. Хроническое воспаление в печени постепенно приводит к развитию НАСГ [34, 35].

В то же время TNF- α в адипоцитах и гепатоцитах активирует ингибитор каппа-киназы-бета (IkK β), что ведет к фосфорилированию инсулинового рецептора 1-го типа

(ISR-1), уменьшению его сродства к инсулину и, следовательно, к инсулинорезистентности. Инсулинорезистентности способствует и избыточное поступление СЖК в печень, также блокирующих связывание инсулина с мембраной гепатоцитов.

В патогенез прогрессирования НАЖБП и инсулинорезистентности также вовлечены вырабатываемые в печени гепатокины — белки, которые влияют на метаболический процесс при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналинга [36]. Так, гепатокин фетуин-А, активно синтезируемый при выраженном накоплении СЖК в печени, значимо усиливает воспаление печеночной ткани и вызывает развитие инсулинорезистентности как в самой печени, так и в мышцах. Это происходит за счет ингибирования гепатокином тирозинкиназной активности рецептора инсулина, что приводит к нарушению его аутофосфорилирования и инсулинового сигналинга в периферических тканях. Так, в масштабном проспективном когортном исследовании EPIC-Potsdam было установлено, что фетуин-А является независимым предиктором развития СД2 [37].

Помимо этого, возможным патофизиологическим звеном развития инсулинорезистентности при воспалении могут быть толл-подобные рецепторы (TLR). Они являются как бы связующим звеном между врожденным, адаптивным иммунитетом и клеточным повреждением. Ряд исследований, проведенных в условиях *in vitro*, показывает связь активности TLR4 с развитием инсулинорезистентности [38]. СЖК, уровень которых повышен при ожирении, являются лигандами для TLR4. Данный рецептор экспрессируется моноцитами, которые, инфильтрируя жировую ткань, становятся тканевыми макрофагами и секретируют хемокины, потенцируя воспаление и ингибируя инсулиновый сигналинг за счет активации IkK β [39].

Состояние инсулинорезистентности вызывает развитие относительной системной гиперинсулинемии, которая, с одной стороны, является компенсаторной, обеспечивая своего рода преодоление инсулинорезистентности, а с другой стороны, данное состояние усиливает метаболические нарушения в организме, приводя в конечном счете к развитию СД2 [40].

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ

С другой стороны, имеющиеся данные о том, что стеатоз печени ассоциируется с инсулинорезистентностью независимо от ИМТ, общего и абдоминального ожирения, ставит под сомнение алиментарную теорию, где первичным звеном патогенеза является именно дисбаланс между поступившими/синтезируемыми липидами и их утилизацией, то есть алиментарный фактор [41]. В соответствии с данной теорией периферическая инсулинорезистентность сама по себе инициирует избыточный синтез и аккумуляцию СЖК в клетках печени, создавая предпосылки для их дальнейшего повреждения и развития на этом фоне НАСГ по вышеописанной схеме. Снижение чувствительности к инсулину может осуществляться различными путями в зависимости от ткани: если в адипоцитах в основном снижается плотность инсулиновых рецепторов, то в мышцах наблюдается уменьшение тирозинкиназной активности, что приводит к нарушению поглощения глюкозы [32].

В чем выражается влияние эффектов инсулина на жировую ткань в норме? У инсулинчувствительных пациентов постпрандиальный подъем концентрации инсулина приводит к снижению активности липазы в жировой ткани, то есть подавлению липолиза. Это выражается в снижении концентрации СЖК в плазме крови и, как следствие, уменьшении поступления данных субстратов в печень. Состояние инсулинорезистентности в корне меняет ситуацию: инсулинзависимого ингибирования липолиза не происходит, а значит, избыток СЖК «атакует» гепатоциты [42]. В свою очередь, усиленное поступление длинноцепочечных жирных кислот в печень предрасполагает к развитию печеночной инсулинорезистентности, что компенсируется стимуляцией печеночного глюконеогенеза и повышенным выбросом глюкозы печенью [43]. Таким образом, параллельно с повышением уровня инсулина растет и уровень глюкозы плазмы крови. Одновременно с активацией глюконеогенеза в печени наблюдается снижение синтеза гликогена, а также β -окисления СЖК, результатом чего является накопление триглицеридов в гепатоцитах. Синтез липидов в печени стимулируется избытком поступающих к гепатоцитам длинноцепочечных жирных кислот. В ходе этого синтеза активно образуются промежуточные липиды, обеспечивающие, наряду с другими вышеописанными механизмами, воспаление и повреждение клеток печени [44].

В исследовании Petersen и соавт. введение глюкозы инсулинрезистентным пациентам вызывало в печени липогенез *de novo*, чего не наблюдалось в контрольной группе пациентов с сохраненной чувствительностью к инсулину. Также у пациентов первой группы выявлялось повышение уровня ТГ и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, в то время как медиаторы воспаления и содержание внутрибрюшного жира не различались в обеих группах.

Итак, согласно метаболической теории, инсулинорезистентность и СД2 сами по себе могут вызывать или же усугублять течение НАЖБП, причем независимо от наличия воспаления и абдоминального ожирения [45].

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ФЕНОТИПОВ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ)

Как было сказано выше, в предложенной в 2020 г. новой концепции МАЖБП акцент сделан на взаимосвязи жирового гепатоза с МС, а потому данная модель более точно характеризует патогенез жирового гепатоза и создает предпосылки для персонализированных подходов к лечению данной когорты пациентов. Тем не менее еще одним важным заключением, следующим из консенсуса, является гетерогенность клинических фенотипов пациентов с НАЖБП (МАЖБП) [12].

Так, хотя НАЖБП стойко ассоциируется с ожирением, не каждый пациент, страдающий ожирением, имеет или впоследствии развивает жировой гепатоз [46]. Известны случаи так называемого метаболически здорового ожирения, хотя, стоит отметить, на сегодняшний день стандартной дефиниции «метаболическому здоровью» не существует. В то же время около 30% людей, имеющих нормальный вес, являются метаболически нездоровы-

ми. Что касается инсулинорезистентности, то и она, несмотря на ее значимый вклад в развитие НАЖБП, может отсутствовать у части пациентов. Описанные особенности представляют собой так называемый «худой» клинический фенотип НАЖБП [47], который наиболее часто ассоциируется с наличием однонуклеотидных полиморфизмов в определенных генах. Однако можно ли в таком случае быть спокойным за прогноз у данной группы пациентов? Отнюдь нет. Как «метаболически здоровые» пациенты с ожирением, так и представители «худой» НАЖБП имеют повышенный кардиометаболический риск, а потому нуждаются в тщательном наблюдении и своевременно начатой терапии. Это было показано в многочисленных крупномасштабных когортных исследованиях [48–50].

ЗА ПРЕДЕЛАМИ ПЕЧЕНИ: АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ

В чем проявляется однонаправленное влияние СД2 и НАЖБП на сердечно-сосудистую патологию? Главным «героем» и здесь является печень. Высокая концентрация СЖК в печени, наблюдаемая при рассмотрении как метаболической, так и алиментарной теорий, ассоциируется с накоплением в ней ТГ и синтезом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Этот дисбаланс и лежит в основе атерогенной дислипидемии, значительно ухудшающей прогноз пациентов с СД2 и НАЖБП [17, 51].

ОБЩИЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ В ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Точками приложения в лечении НАЖБП и СД2 являются инсулинорезистентность и ожирение, в том числе и жир в самой печени [52]. В силу многокомпонентности и сложности рассматриваемой патологии лечение данной когорты пациентов является междисциплинарным подходом, основными принципами которого стоит считать преодоление инсулинорезистентности, коррекцию атерогенной дислипидемии, уменьшение жира и восстановление функции печени.

Важность немедикаментозной терапии невозможно переоценить. Несмотря на достаточно широкий выбор представленных на рынке фармакологических препаратов, действие которых направлено на ассоциированные с патологией печени состояния, стандартных, единых подходов к лечению самой НАЖБП не существует [33]. Кроме того, ни один из рассматриваемых препаратов не оценивался в III фазе клинических исследований, в связи с чем однозначно рекомендовать ту или иную фармакотерапию следует с осторожностью, так как любой назначенный препарат будет применяться в таком случае *off-label* [52]. В связи с этим модификация образа жизни представляется очевидным и доказанно эффективным путем терапии НАЖБП и СД2, а также их сочетания [53].

Немедикаментозное лечение заключается главным образом в снижении массы тела, чего можно достичь двумя путями: пересмотром количественного и качественного состава рациона питания и увеличением уровня физической активности. Стоит отметить, что при снижении массы тела на 10–15% от исходного уровня уже

происходят повышение чувствительности мышечной ткани к инсулину, регресс системной гиперинсулинемии и уменьшение количества висцерального жира [30, 54]. Более того, в ряде исследований было показано положительное влияние физической активности на жировой обмен и стеатоз печени даже в отсутствие выраженного снижения массы тела и изменения рациона питания [55]. Важно отметить, что как аэробные, так и силовые тренировки имеют преимущество по сравнению с их отсутствием, что позволяет пациентам с рассматриваемой патологией выбирать наиболее предпочтительный для них род занятий и, соответственно, на длительный срок сохранять достигнутые в модификации образа жизни результаты [7, 52, 56]. Таким образом, физические нагрузки следует считать одним из ключевых моментов в немедикаментозной терапии инсулинорезистентности и ожирения как основных звеньев патогенеза НАЖБП и СД2.

Поднимая вопрос питания, стоит отметить, что идеальной и в то же время универсальной формулы не существует. Однако гипокалорийное питание у пациентов с избыточной массой тела, а также коррекция качественного состава пищевого рациона у лиц с нормальным ИМТ являются необходимыми условиями, способствующими нормализации показателей углеводного и липидного обмена [7].

Безусловно, медикаментозную терапию инсулинорезистентности невозможно представить без назначения инсулиносенситайзеров. К таковым относится препарат из группы бигуанидов метформин. Основной механизм их действия заключается в повышении чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину за счет активации в них цАМФ-киназы, следствием чего является подавление глюконеогенеза и повышение утилизации глюкозы мышечной тканью. Помимо воздействия на углеводный обмен, препарат из группы бигуанидов метформин потенциально способен приводить к снижению аккумуляции ТГ в печени и уменьшению ассоциированного с ожирением хронического воспаления в жировой ткани [57]. Однако на сегодняшний день данных, свидетельствующих в пользу его применения в комплексной терапии НАЖБП и инсулинорезистентности, недостаточно. Более перспективным видится применение тиазолидиндионов и их представителя пиоглитазона. Ряд исследований показывает, что на фоне его приема происходит не только улучшение гистологической картины печени, но и нормализация уровня аланинаминотрансферазы и коррекция инсулинорезистентности. Тем не менее длительная терапия пиоглитазоном вызывает опасения вследствие широкого спектра возможных побочных эффектов [52]. Стоит отметить, что препараты данной группы (бигуаниды, тиазолидиндионы) не рекомендуется назначать в отсутствие диагностированного предиабета и диабета, что ограничивает их использование в группе пациентов с НАЖБП без диабета [32].

С точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП и СД2 патогенетически обоснованным считается назначение липидснижающих препаратов. Наиболее широко среди них применяются ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины). Тем не менее стоит отметить, что, несмотря на высокую распространенность атерогенной дислипидемии среди пациентов с СД2 и НАЖБП, применять статины следует

с осторожностью в связи с их повышенным риском гепатотоксичности [7, 52].

Учитывая механизмы развития жирового гепатоза и диабета, для которых основным органом-мишенью является печень, перспективным направлением следует считать коррекцию функции гепатоцитов. Одним из путей решения данной задачи может служить назначение эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Их мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие обеспечивается в первую очередь путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, в результате чего происходит замещение дефектов и восстановление барьерной функции липидного слоя мембран гепатоцитов. Благодаря снижению вязкости клеточных мембран происходит изменение функциональной активности встроенных в мембрану рецепторных белков, в том числе рецепторов инсулина [33]. В семи рандомизированных клинических исследованиях был подтвержден долгосрочный благоприятный эффект данных препаратов в лечении стеатоза печени по данным биопсии, УЗИ и КТ печени [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на сопряженность НАЖБП и СД2, вопрос о последовательности их развития остается открытым. На основании рассмотренных в обзоре метаболической и алиментарной теорий можно сделать вывод о том, что пути и этапность развития СД2 и НАЖБП могут быть различны, преобладая в зависимости от клинического фенотипа пациента. Учитывая высокую частоту сочетанности данных заболеваний как основных проявлений нарушения жирового и углеводного обмена, а также возможность взаимовлияния одного процесса на другой, следует обращать более пристальное внимание на обе группы пациентов и помнить: СД2 — это не только нарушение углеводного обмена, ровно так же, как НАЖБП не ограничивается нарушениями жирового обмена в гепатоцитах. Преодоление инсулинорезистентности, коррекция атерогенной дислипидемии и восстановление клеток печени представляются в таком случае той комбинацией, которая может быть применена у большинства затронутых проблемой НАЖБП и СД2 пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы работы сообщают, что потенциальных и явных конфликтов интересов (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), связанных с рукописью, не существует.

Участие авторов. Демидова Т.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Киселева Е.В. — обзор публикаций по теме статьи, участие в написании статьи, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. B Who.int [Internet]. The top 10 causes of death [cited 2020 9 Dec]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Ротберг Г.Е., ред. *Метаболический синдром*. — М.: МЕД-М54 пресс-информ; 2007. [Rothberg GE, ed. *Metabolic syndrome*. Moscow: MED-M54 press-inform; 2007. (In Russ.).]
3. Ланг Г.Ф. *Гипертоническая болезнь*. — Л.: Медгиз; 1950. [Lang GF. *Hypertonic disease*. Leningrad: Medgiz; 1950. (In Russ.).]
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
5. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, et al. The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children. *Metabolism*. 2010;59:671-676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.09.012>
6. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 757-765. [Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VY, et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757-764. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>
7. Лазабник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — Т. 1. — №1. — С. 4-52. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4-52. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
9. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-1586. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28785>
10. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S104-S112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.009>
11. Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1705-1725. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36572>
12. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
13. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. Brussels: IDF; 2019; 176 p.
14. Idf.org [Internet]. *One adult in ten will have diabetes by 2030*. International Diabetes Federation [cited 2011 Nov 14]. Available from: <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>
15. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
16. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212-1218. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2247>
17. Targher G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(2):239-241. doi: <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.10.21>
18. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes [published correction appears in *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun;2(6):522]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):262-265. doi: [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00014-x](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00014-x)
19. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1224-1229.e12292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.007>
20. Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2013;58(10):3017-3023. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2743-5>
21. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792-798. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22429>
22. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-1292. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50229>
23. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies — EASO Can Lead the Way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-492. doi: <https://doi.org/10.1159/000480525>
24. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189-230. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.189>
25. Bae JC, Cho YK, Lee WY, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2389-2395. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.275>
26. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018;283(4):356-370. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12719>
27. Manchanayake J, Chitturi S, Nolan C, Farrell GC. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):510-516. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06528.x>
28. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — №2. — С. 59-65. [Bakulin IG, Sandler YuG, Vinnitskaya EV. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskiy Archiv*. 2017;89(2):59-65. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789259-65>
29. De Bruyne RM, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later. *Hepatol Int*. 2010;4(1):375-385. Published 2010 Jan 29. doi: <https://doi.org/10.1007/s12072-009-9160-z>
30. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // *Лечащий врач*. — 2010. — №2. — С. 18-24. [Drapkina OM, Korneyeva ON, Ivashkin VT. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome: focus on essential phospholipids. *Lechashchii vrach [Therapist]*. 2010;2: 43-45. (In Russ.).]
31. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
32. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 48-55. [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48-55. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9759>
33. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени — взаимосвязи с метаболическим синдромом // *Русский Медицинский Журнал*. — 2018. — Т. 1. — №1. — С. 34-40. [Babenko AY, Laevskaya MY. Non-alcoholic fatty liver disease — relationships with metabolic syndrome. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2018;1(1):34-40. (In Russ.).]

34. Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43(1):173-81.
35. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107(5):450-455. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00271-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00271-5)
36. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367-1393. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>
37. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(10):2762-7. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-0538>
38. Hussey SE, Liang H, Costford SR, et al. TAK-242, a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, unveils similarities and differences in lipopolysaccharide- and lipid-induced inflammation and insulin resistance in muscle cells. *Biosci Rep*. 2012;33(1):37-47. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20120098>
39. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., и др. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 56-63. [Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):56-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10336>
40. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский Медицинский Журнал*. — 2001. — №2. — С. 56-8. [Butrova SA. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment approaches. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2001;2:56-8. (In Russ.)].
41. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3023-3028. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8638>
42. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016;36(11):1563-1579. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13185>
43. Павленко О.А. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени // *Альманах клинической медицины*. — 2015. — Т. 1. — №1. — С. 60-66. [Pavlenko OA. Obesity as a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):60-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-1-60-66>
44. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335-342. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335-342. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9372>
45. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(31):12587-12594. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0705408104>
46. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
47. Das K, Chowdhury A. Lean NASH: distinctiveness and clinical implication. *Hepatol Int*. 2013;7 Suppl 2:806-813. doi: <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9477-5>
48. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714-724. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30137-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2)
49. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429-1437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>
50. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(5):397-406. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx448>
51. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // *Справочник поликлинического врача*. — 2008. — № 3. — С. 71-74. [Drapkina OM. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2008;3:71-74. (In Russ.)]
52. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
53. Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepatol*. 2015;7(16):2041-2052. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i16.2041>
54. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*. 2000;21(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2000-8847>
55. Golabi et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6318-632
56. Wang ST, Zheng J, Peng HW, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):66. Published 2020 Mar 12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01204-3>
57. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2863. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19102863>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Киселева Елизавета Владимировна [Elizaveta V. Kiseleva]**; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0217-9246>; e-mail: elizakiseleva10@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Yu. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 313-319. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12758>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):313-319. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12758>

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ



© В.А. Белоглазов, И.А. Яцков*, Е.Д. Кумельский, В.В. Половинкина

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

В данной обзорной статье представлены сведения из литературных источников, которые дают представление о связи метаболических нарушений, возникающих на фоне ожирения, с эндотоксинемией, а также влиянии этих состояний на поддержание низкоинтенсивного воспаления в организме. Приведено описание гормональной и иммунной перестройки белой жировой ткани, основных путей поступления и метаболизма эндотоксина. Особое внимание уделено механизмам взаимного влияния ожирения и эндотоксинемии. Описанные М.Ю. Яковлевым в 1988 г. «эндотоксиновая агрессия» и P.D. Cani и соавт. в 2007 г. «метаболическая эндотоксинемия», на наш взгляд, являются одними из важнейших триггеров развития и прогрессирования целого спектра острых и хронических заболеваний. Исходя из данных последних лет, жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, способный оказывать влияние как на обменные процессы, так и на состояние врожденных и приобретенных механизмов иммунной защиты. В настоящее время доказано, что высококалорийные диеты приводят к увеличению не только избыточной массы тела, но и уровня циркулирующего в крови эндотоксина. Углубленное изучение способности ожирения и эндотоксинемии потенцировать взаимное провоспалительное действие может помочь как в понимании патогенеза основных сердечно-сосудистых, аутоиммунных, аллергических и инфекционных (в том числе вирусных) заболеваний, так и в разработке методов нефармакологической и медикаментозной коррекции данных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболическая эндотоксинемия; ожирение; эндотоксин; ЛПС.

METABOLIC ENDOTOXEMIA: POSSIBLE CAUSES AND CONSEQUENCES

© Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov*, Evgeny D. Kumelsky, Valeria V. Polovinkina

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia

This review article presents data from the literature, which provide an idea of the relationship between metabolic disorders occurring against the background of obesity and endotoxemia, as well as the effect of these conditions on the maintenance of low-grade inflammation in the body. A description of the hormonal and immune restructuring of white adipose tissue, the main routes of entry and metabolism of endotoxin is given. Particular attention is paid to the mechanisms of the mutual influence of obesity and endotoxemia. Described by Yakovlev M.Yu. in 1988 «endotoxin aggression» and Cani P.D. et al. in 2007, «metabolic endotoxemia», in our opinion, is one of the most important triggers for the development and progression of a whole spectrum of acute and chronic diseases. Based on the data of recent years, adipose tissue is an active endocrine organ capable of influencing both metabolic processes and the state of innate and acquired immune defense mechanisms. It has now been proven that high-calorie diets lead not only to an increase in overweight, but also to an increase in the level of endotoxin circulating in the blood. An in-depth study of the ability of obesity and endotoxemia to potentiate the mutual pro-inflammatory effect can help both in understanding the pathogenesis of the main cardiovascular, autoimmune, allergic and infectious (including viral) diseases, and in the development of methods for non-pharmacological and drug correction of these conditions.

KEYWORDS: metabolic endotoxemia; obesity; endotoxin; LPS.

Ожирение является серьезным фактором, отягощающим многие острые и хронические патологические процессы, происходящие в организме. Приблизительно 65% взрослого населения США и более 100 млн человек во всем мире имеют избыточный вес или ожирение [1, 2]. Данные последних лет свидетельствуют о том, что жировая ткань является не только депо энергетического материала, но и достаточно сложно устроенным иммунным и эндокринным органом [3]. Ожирение характеризуется низкоинтенсивным воспалением, связанным с повышением уровня системных и местных провоспалительных цитокинов [4]. Подтверждена роль иммунного дисба-

ланса при ожирении в развитии диабета II типа (СД2), метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Также интерес представляет взаимосвязь параметров метаболических нарушений и эндотоксинемии, что, по данным отечественных и зарубежных исследований, может потенцировать многочисленные нарушения эффекторных механизмов поддержания гомеостаза [7–10].

Путем анализа баз данных MEDLINE (PubMed) по данным на май 2021 г. был проведен поиск по ключевым словам «metabolic endotoxemia», «endotoxin and obesity» и «LPS and obesity», а также поиск в библиотеке eLibrary

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Адипокины и цитокины	БЖТ при ожирении	БЖТ у худых
Адипонектин	↓	↑
Адипсин	↓	↑
Оментин	↓	↑
IL-10, IL-4	↓	↑
Лептин	↑	↓
Резистин	↑	↓
Висфатин	↑	↓
Хемерин	↑	↓
TNF-α, IL-6, MCP-1	↑	↓

Рисунок 1. Изменение баланса провоспалительных и противовоспалительных адипокинов и цитокинов при ожирении.

по ключевым словам «метаболическая эндотоксинеми́я» и «ожирение и эндотоксинеми́я». Большинство научных статей, представленных в данном литературном обзоре, опубликовано за последние 5 лет.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ В НОРМЕ И ПРИ ОЖИРЕНИИ

Для понимания роли жировой ткани в регуляции иммунных процессов необходимо знать основные изменения, происходящие в белой жировой ткани (БЖТ) у худых людей и лиц с ожирением. БЖТ депонируется под кожей, в брюшной полости и в парависцеральной клетчатке большинства органов. У мужчин 10–20% жировой ткани расположено висцерально, тогда как у женщин — только 5–8% [11]. Между подкожной и висцеральной БЖТ существует множество физиологических различий; адипоциты висцеральной БЖТ более инсулинорезистентны, метаболически активны и обладают большей липолитической активностью [3]. Кроме того, накопление висцерального жира связано с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и метаболического синдрома [12–14]. Хотя БЖТ в основном состоит из адипоцитов, она также содержит преадипоциты, иммунные клетки, фибробласты и сосудистые клетки. Количество и фенотип этих клеток изменяются в зависимости от локализации жировой ткани, а также различаются у людей с ожирением и худых [15]. БЖТ у худых обычно состоит из иммунных клеток, которые являются преимущественно регуляторными и иммуносупрессивными по своей природе, включая M2-подобные макрофаги жировой ткани (ATM), регуляторные Т-клетки (Treg), Т-хелперы (Th) типа 2, инвариантные натуральные киллеры (iNKT) и эозинофилы. У худых людей ATM являются преобладающими иммунными клетками, присутствующими в БЖТ, и составляют 5–15% от общего количества клеток [16]. ATM M2 равномерно распределены в жировой ткани и выполняют различные физиологические функции, в том числе способствуют удалению мертвых адипоцитов, ингибируют пролиферацию предшественников адипоцитов и секретируют противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL-10, IL-4, IL-13 и IL-1Rα) [17, 18].

При ожирении происходит повышенное накопление липидов, что приводит к гипертрофии адипоцитов, гипоксии и повышенной гибели клеток. Дисфункция жировой ткани способствует изменению микроокружения,

в котором увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), и других хемокинов, продуцируемых адипоцитами и иммунными клетками, что способствует усиленной миграции циркулирующих моноцитов и других клеток врожденного и адаптивного иммунитета в жировую ткань [19–21]. Повышенная инфильтрация моноцитами [16] и задержка в тканях макрофагов [22] способствуют значительному увеличению количества клеток моноцитарно-макрофагального ряда у пациентов с ожирением. Помимо увеличения количества макрофагов, провоспалительная среда в БЖТ у пациентов с ожирением способствует изменениям фенотипов ATM [18]. Первоначально считалось, что ожирение приводит к увеличению концентрации M1-провоспалительных макрофагов в БЖТ. Но недавно было обнаружено, что в БЖТ у пациентов с ожирением, кроме M1 макрофагов, присутствуют уникальные «метаболически активные макрофаги» с отчетливым провоспалительным профилем [23]. При ожирении в БЖТ увеличивается содержание тучных и дендритных клеток (DC), CD4+ Th1- и Th17-клеток и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [24–28]. Изменение баланса провоспалительных и противовоспалительных адипокинов и цитокинов представлено на рисунке 1.

Клинические данные свидетельствуют о том, что частота аутоиммунных заболеваний увеличивается параллельно с интенсивностью ожирения и метаболического синдрома [29]. В поддержку этой концепции, ожирение, вызванное диетой, усугубляет проявления аутоиммунных заболеваний, что было убедительно продемонстрировано на экспериментальных моделях животных, включая воспалительные заболевания кишечника [30], коллаген-индуцированный артрит [31], экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЕАЕ, модель рассеянного склероза) [32, 33] и системную красную волчанку (СКВ) [34].

ЭНДОТОКСИН (ЛИПОПОЛИСАХАРИД) ГРАМНЕГАТИВНЫХ БАКТЕРИЙ

Эндотоксины представляют собой термостойкие липополисахариды (LPS), которые являются основным гликолипидным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий [35], составляющих приблизительно 70% от общего количества бактерий в кишечнике [36].

Взаимодействие моноцитарно-макрофагальных клеток с LPS в основном осуществляется через рецепторы mCD14 и TLR-4/MD-2 (толл-подобные рецепторы 4 типа с адаптерным белком — MD-2).

К гуморальным LPS-связывающим системам относятся: LPS-связывающий белок (LBP), анти-LPS-антитела, растворимые CD14 (sCD14) рецепторы, С-реактивный белок (CRP), амилоид А, лизоцим, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (LDL), белок теплового шока HSP 60, интерферон, альбумин, лактоферрин, аполипипопротеины (АроВ, АроА-I, АроЕ), фибронектин, гликопротеины (CAP18, CAP33), антитела к Re-гликолипиду (глубокая детерминанта R-кора), состоящие из липида А и кетодезоксиоктанта [37].

Липид А является наиболее важной частью LPS и основным центром иммуностимулирующей способности LPS, поскольку он специфически распознается комплексом TLR4/MD-2 [38, 39]. Наибольшей способностью к активации комплекса TLR4/MD-2 и последующему запуску провоспалительного ответа обладает гексаацилированный липид А [39–41]. Провоспалительная активность коррелирует со способом связывания липида А с комплексом TLR4/MD-2 [42]. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные о нескольких формах LPS с противовоспалительным эффектом, способных конкурировать с токсичным LPS за связывание с TLR4/MD-2, предотвращая, таким образом, генерацию провоспалительного ответа [41]. К таким формам относится тетраацильный липид А, который свойствен определенным видам бактерий рода *Bacteroides* [41, 43, 44].

ВОРОТА ДЛЯ ЭНДОТОКСИНА

LPS могут перемещаться в систему кровообращения посредством прямой диффузии из-за кишечной парацеллюлярной проницаемости или в составе хиломикрон [45]. В дальнейшем LPS может транспортироваться в гепатоциты, связываясь с ЛПВП, ЛПНП или хиломикронами для последующей инактивации (деацилирования) и экскреции с желчью [45, 46] (рис. 2). Ряд состояний, таких как стресс, вирусные заболевания, дисбактериоз кишечника, погрешности в диете и антибиотикотерапия, могут увеличивать объем поступающего в кровоток LPS — индуцировано М.Ю. Яковлевым еще в конце XX в. [47]. Согласно исследованию d’Hennepzel и соавт., у лиц с ожирением дисбаланс кишечной микрофлоры приводит к увеличению поступления в системный кровоток LPS с гексаацильным липидом А [48]. Кроме этого, известно, что диета с высоким содержанием жиров увеличивает проницаемость кишечника с помощью различных механизмов: изменяет распределение и снижает экспрессию плотных контактов, индуцирует апоптоз эпителиальных клеток кишечника, прямо и косвенно стимулирует провоспалительные сигнальные каскады, увеличивая продукцию разрушающих эпителиальный слой цитокинов, уменьшая уровень барьерных цитокинов; отрицательно модулирует состав кишечной слизи и обогащает микрофлору кишечника видами, разрушающими слизистый барьер [49, 50].

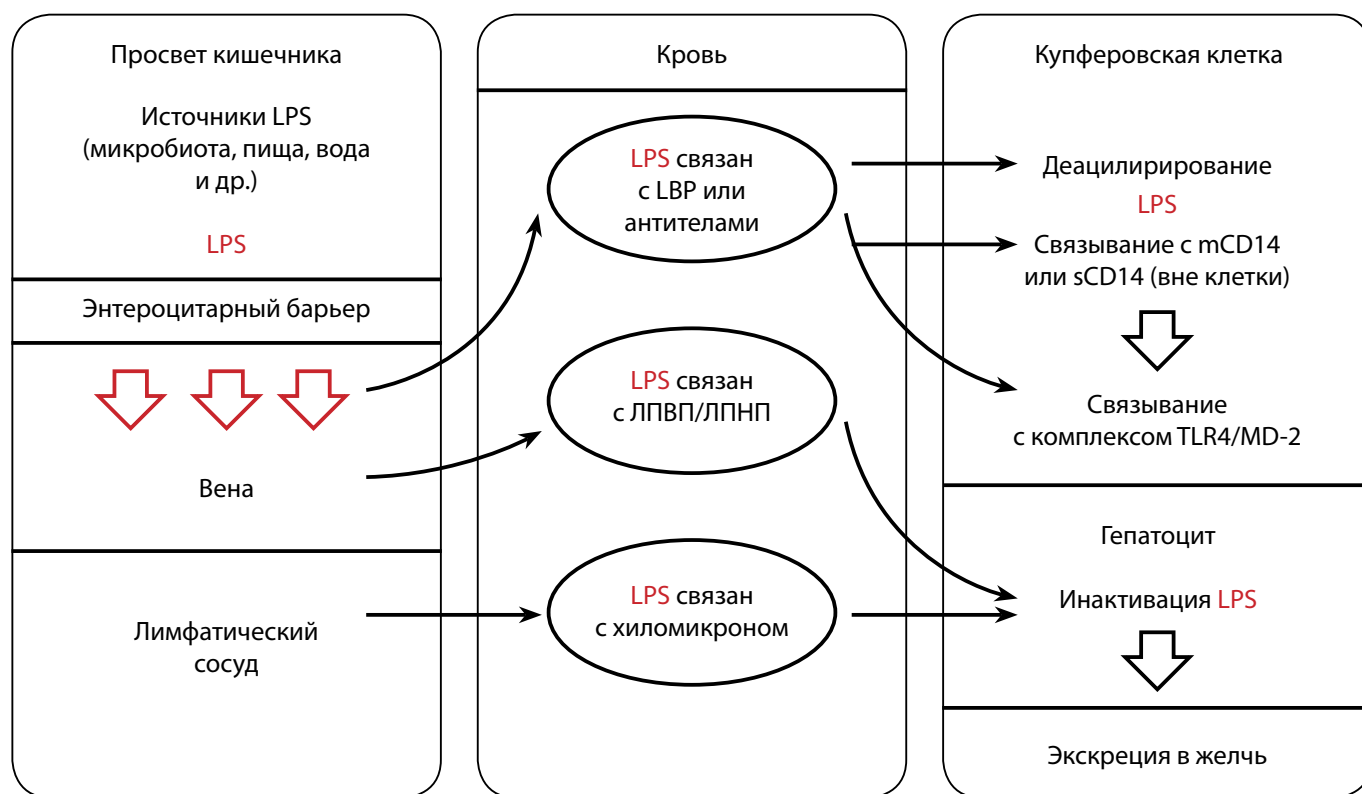


Рисунок 2. Основные пути поступления и метаболизма LPS.

LPS — липополисахарид; LBP — липополисахарид-связывающий белок; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; mCD14 — сцепленный с мембраной CD14; sCD14 — растворимая форма CD14; TLR4/MD-2 — рецепторный комплекс, распознающий липополисахарид.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ

Canі и соавт. описали так называемую «метаболическую эндотоксинемию» как состояние хронически повышенного уровня LPS в плазме крови на уровне в 10–50 раз ниже, чем при септических состояниях [51]. Метаболическая эндотоксинемия как наблюдалась у генетически страдающих ожирением мышей, потребляющих нормальный корм, так и индуцировалась у тощих мышей, потребляющих высококалорийную диету [51]. Повышение уровня эндотоксина, вызванное высококалорийной диетой, было связано с повышенным отложением жира, повышением активации провоспалительных каскадов, перекисного окисления и выработки резистентности к инсулину [11, 51]. Эти результаты доказывают, что кишечный эндотоксин является важнейшим индуктором повышенной провоспалительной активности в экспериментальной модели ожирения у грызунов [11].

Роль эндотоксина как медиатора развития жировой ткани, системных и локальных воспалительных процессов и метаболических нарушений была подтверждена в эксперименте при введении низких доз LPS худым мышам, которые находились на стандартной диете [51]. Инъекция 300 мкг/кг/день LPS вызвала у худых мышей сходные нарушения, как и при ожирении, вызванном высококалорийной диетой. Кроме того, худые мыши, лишённые кластера дифференцировки CD14, были устойчивы к увеличению веса, вызванному диетой с высоким содержанием жиров, тканеспецифическому воспалению, отложению липидов в печени и резистентности к инсулину [51]. LPS может инициировать системное и локальное воспаление, а также приводить к продукции активных форм кислорода (ROS) при связывании с TLR4 и последующей активации NF-κB [52–54]. TLR4 широко экспрессируется на иммунных клетках, клетках печени, жировой ткани и в скелетных мышцах [55–57]. В совокупности эти ткани играют важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы и липидов. Установлено, что провоспалительные цитокины и продуцирование ROS влияют на нормальный метаболизм в этих тканях [27–30]. Так, Canі и соавт. сообщили о повышенной выработке провоспалительных цитокинов (например, TNFα, IL-6, IL-1), усилении окислительного стресса (НАДФН-оксидаза, индуцируемая синтаза оксида азота) и увеличении маркеров инфильтрации макрофагов (CD86) в ткани печени у мышей с ожирением и метаболической эндотоксинемией [25].

В то время как существует большое количество зарубежных и отечественных работ по изучению эндотоксинемии на животных моделях, данных о взаимосвязи LPS и метаболических заболеваний у людей на данный момент значительно меньше.

LPS присутствует в низких концентрациях и у здоровых людей, но даже однократный прием пищи с высоким содержанием жиров уже может значительно увеличить уровни циркулирующего в крови эндотоксина [58, 59]. В исследованиях последних лет сообщается о повышенных уровнях LPS и LBP у пациентов с метаболическим синдромом или СД2 [7, 60–62]. Так, Rissinen и соавт. проанализировали уровни LPS у пациентов с СД2 и сравнили их с контрольной группой, в которой около 20% пациентов имели метаболический синдром. Уровень эндотоксина был значительно повышен у лиц с СД2 [7]. Парентеральное введение LPS провоцировало развитие

инсулинорезистентности и системного воспаления [8], а интервенция с перекармливанием продолжительностью 8 нед была связана с повышением уровня эндотоксина в плазме крови, что подтверждает связь избыточного питания с эндотоксинемией и развитием инсулинорезистентности [9]. В недавнем исследовании Cox и соавт. использовали LPS, LBP, а также белок, связывающий жирные кислоты кишечника (iFABP), для расчета показателя риска кишечной проницаемости, который был повышен у лиц с СД2 [63]. Также наличие у пациентов неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) было связано с еще более высоким уровнем эндотоксина в крови [64].

В нашем предшествующем исследовании у пациентов, коморбидных по сезонному аллергическому риниту (САР), артериальной гипертензии (АГ) и ожирению выявлено повышение в периферической крови уровня рецепторов СРБ, LBP и sCD14, что свидетельствует о наличии системного хронического воспаления и участии провоспалительных LPS-связывающих механизмов в персистенции данного воспаления. Также было установлено наличие связи между концентрацией СРБ и LBP у пациентов с ожирением в период поллинии причинно-значимых аллергенов, что свидетельствует о наличии функциональной взаимосвязи обострения локального Т2-аллергического воспаления, системного воспаления и провоспалительного ответа ЛПС-связывающих систем при метаболической эндотоксинемии [65].

Высокий уровень циркулирующего эндотоксина вследствие увеличения кишечной проницаемости и нарушения микробиома, а также дисбаланс LPS-связывающих систем являются клинически значимыми факторами в развитии сердечно-метаболических заболеваний. Например, повышенная базовая концентрация эндотоксина в сыворотке натощак явилась предиктором кардиоваскулярных событий в течение 10 лет у лиц с ишемической болезнью сердца [65]. Кроме того, риск развития диабета увеличился у здоровых лиц в возрасте 25–75 лет с повышенным уровнем эндотоксина в сыворотке крови при последующем динамическом наблюдении на протяжении 10 лет [7]. В китайском когортном исследовании было доказано, что риск развития метаболического синдрома и большинства его компонентов (включая ожирение) повышен у людей среднего возраста и пожилых с повышенным уровнем LBP [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением доли населения, страдающего избыточным весом и ожирением, проблема гормональной и иммунной перестройки жировой ткани, а также влияния высококалорийных диет и ожирения на уровень эндотоксина в крови становится все более актуальной. Данные метаболические нарушения могут стать триггерами развития и прогрессирования целого спектра острых и хронических заболеваний, приводить в последующем к увеличению инвалидизации и смертности трудоспособного населения страны. Углубленное изучение способности ожирения и эндотоксинемии потенцировать взаимное провоспалительное действие может помочь как в понимании патогенеза основных сердечно-сосудистых, аутоиммунных, аллергических и инфекционных (в том числе вирусных) заболеваний, так и в разработке методов нефармакологической и медикаментозной коррекции данных состояний.

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. Белоглазов В.А. — концепция статьи, анализ публикаций, интерпретация результатов, внесение существенных правок

с целью повышения научной ценности статьи; Яцков И.А. — анализ публикаций, интерпретация результатов, внесение существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Кумельский Е.Д. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Половинкина В.В. — сбор и систематизация данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284-2291. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6458>
2. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
3. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med*. 1995;27(4):435-438. doi: <https://doi.org/10.3109/07853899709002451>
4. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
5. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends In Immunology*. 2004;25:4-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2003.10.013>
6. Van Gaal LF, Mertens IL, Christophe E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444:875-880. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05487>
7. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:392-397. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1676>
8. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, et al. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85:3770-3778. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6914>
9. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Akerstrom T, et al. Effect of short-term intralipid infusion on the immuneresponse during low-dose endotoxemia in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;294:371-379. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00507.2007>
10. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология. — М.: Наука; 2021. [Yakovlev MYu. *Sistemnaya endotoksinemiya. Gomeostaz i obshchaya patologiya*. Moscow: Nauka; 2021. (In Russ.)].
11. Mongraw-Chaffin M, Hairston KG, Hanley AJG, et al. Association of Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance with Incident Metabolic Syndrome Independent of Obesity Status: The IRAS Family Study. *Obesity*. 2021;29(7):1195-1202. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23177>
12. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(2):254-260. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-54-2-254>
13. Lemieux I, Després J-P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020;12(1):3501. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12113501>
14. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, et al. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5098-5103. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020696>
15. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2921>
16. Kunz HE, Hart CR, Gries KJ, et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Metab*. 2021;321(1):E105-E121. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00070.2021>
17. Nawaz A, Aminuddin A, Kado T, et al. CD206+ M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors. *Nat Commun*. 2017;8(1):286. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00231-1>
18. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-184. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
19. Nara N, Nakayama Y, Okamoto S, et al. Disruption of CXC motif chemokine ligand-14 in mice ameliorates obesity-induced insulin resistance. *J Biol Chem*. 2007;282(42):30794-30803. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M700412200>
20. Kochumon S, Al Madhoun A, Al-Rashed F, et al. Elevated adipose tissue associated IL-2 expression in obesity correlates with metabolic inflammation and insulin resistance. *Sci Rep*. 2020;10(1):16364. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73347-y>
21. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1608-1614. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192583>
22. Ramkhalawon B, Hennessy EJ, Ménager M, et al. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity. *Nat Med*. 2014;20(4):377-384. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3467>
23. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab*. 2014;20(4):614-625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.010>
24. Bertola A, Ciucci T, Rousseau D, et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes*. 2012;61(9):2238-2247. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1274>
25. Stefanovic-Racic M, Yang X, Turner MS, et al. Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c+ cells in adipose tissue and liver. *Diabetes*. 2012;61(9):2330-2339. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1523>
26. Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med*. 2009;15(8):940-945. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.1994>
27. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-920. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.1964>
28. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
29. Manzel A, Muller DN, Hafler DA, et al. Role of «Western diet» in inflammatory autoimmune diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(1):404. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0404-6>
30. Paik J, Fierce Y, Treuting PM, et al. High-fat diet-induced obesity exacerbates inflammatory bowel disease in genetically susceptible Mdr1a^{-/-} male mice. *J Nutr*. 2013;143(8):1240-1247. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.113.174615>
31. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J Clin Med*. 2017;6(7):68. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6070068>
32. Winer S, Paltser G, Chan Y, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol*. 2009;39(9):2629-2635. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200838893>

33. Timmermans S, Bogie JF, Vanmierlo T, et al. High fat diet exacerbates neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis by activation of the Renin Angiotensin system. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014;9(2):209-217. doi: <https://doi.org/10.1007/s11481-013-9502-4>
34. Hanna Kazazian N, Wang Y, Roussel-Queval A, et al. Lupus Autoimmunity and Metabolic Parameters Are Exacerbated Upon High Fat Diet-Induced Obesity Due to TLR7 Signaling. *Front Immunol*. 2019;10:2015. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02015>
35. Adamik B, Smiechowicz J, Kübler A. The importance of early detection of endotoxemia. *Innate Immunity*. 2016;22(7):503-509. doi: <https://doi.org/10.1177/1753425916660177>
36. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual Review of Biochemistry*. 2002;71:635-700. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>
37. Gordienko AI, Beloglazov VA, Kubyshev AV, et al. Humoral Anti-Endotoxin Immunity Imbalance as a Probable Factor in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Hum Physiol*. 2019;45:337-341. doi: <https://doi.org/10.1134/S036211971903006X>
38. Di Lorenzo F, Kubik L, Oblak A, et al. Activation of Human Toll-like Receptor 4 (TLR4) Myeloid Differentiation Factor 2 (MD-2) by Hypoacylated Lipopolysaccharide from a Clinical Isolate of Burkholderia cenocepacia. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(35):21305-21319. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.649087>
39. Molinaro A, Holst O, Di Lorenzo F, et al. Chemistry of Lipid A: At the Heart of Innate Immunity. *Chem - A Eur J*. 2015;21(2):500-519. doi: <https://doi.org/10.1002/chem.201403923>
40. Munford RS. Sensing Gram-Negative Bacterial Lipopolysaccharides: a Human Disease Determinant? *Infection and Immunity*. 2008;76:454-465. doi: <https://doi.org/10.1128/iai.00939-07>
41. Di Lorenzo F, Palmigiano A, Al Bitar-Nehme S, et al. The Lipid A from Rhodopseudomonas palustris Strain BisA53 LPS Possesses a Unique Structure and Low Immunostimulant Properties. *Chemistry*. 2017;23(15):3637-3647. doi: <https://doi.org/10.1002/chem.201604379>
42. Park BS, Song DH, Kim HM, et al. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature*. 2009;458:1191-1195. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07830>
43. Lembo-Fazio L, Billod JM, Di Lorenzo F, et al. Bradyrhizobium Lipid A: Immunological Properties and Molecular Basis of Its Binding to the Myeloid Differentiation Protein-2/Toll-Like Receptor 4 Complex. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1888. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01888>
44. Pallach M, Di Lorenzo F, Facchini FA, et al. Structure and inflammatory activity of the LPS isolated from Acetobacter pasteurianus CIP103108. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;119:1027-1035. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.035>
45. Moreira AP, Teixeira TF, Ferreira AB, et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr*. 2012;108(5):801-809. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114512001213>
46. Покусаяева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксемии в атерогенезе // *Физиология человека*. — 2019. — Т. 45. — №5. — С. 543-551. [Pokusaeva DP, Anikhovskaya IA, Korobkova LA, et al. Prognostic significance of indicators of systemic endotoxemia in atherogenesis. *Fiziol Cheloveka*. 2019;45(5):543-551. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S0131164619050138>
47. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксемии и воспаления // *Казанский медицинский журнал*. — 1988. — Т. 69. — №5. — С. 353-358. [Yakovlev MY. The role of intestinal microflora and insufficiency of the liver barrier function in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazan Medical Journal*. 1988;69(5):353-358. (In Russ.)].
48. d'Hennezel E, Abubucker S, Murphy LO, Cullen TW. Total Lipopolysaccharide from the Human Gut Microbiome Silences Toll-Like Receptor Signaling. *mSystems*. 2017;2(6). doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00046-17>
49. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13128. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13128>
50. Nagpal R, Newman TM, Wang S, et al. Obesity-Linked Gut Microbiome Dysbiosis Associated with Derangements in Gut Permeability and Intestinal Cellular Homeostasis Independent of Diet. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3462092>
51. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-1772. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
52. Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(4):1233-1261. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03656-y>
53. Karpova T, de Oliveira AA, Naas H, et al. Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phospho-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose. *Life Sciences*. 2020;245:117365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117365>
54. Li Y, Deng S-L, Lian Z-X, Yu K. Roles of Toll-Like Receptors in Nitroxidative Stress in Mammals. *Cells*. 2019;8(6):576. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060576>
55. Frost RA, Nystrom GJ, Lang CH. Lipopolysaccharide regulates proinflammatory cytokine expression in mouse myoblasts and skeletal muscle. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2002;283(3):R698-R709. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00039.2002>
56. Kong X, Yang Y, Ren L, et al. Activation of autophagy attenuates EtOH-LPS-induced hepatic steatosis and injury through MD2 associated TLR4 signaling. *Sci Rep*. 2017;7(1):9292. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09045-z>
57. Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;346:739-745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.05.170>
58. Okorokov PL, Anychovskaya IA, Yakovleva MM, et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Hum Physiol*. 2012;38(6):649-655. doi: <https://doi.org/10.1134/S0362119712060102>
59. Harte AL, Varma MC, Tripathi G, et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2012;35:375-382. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1593>
60. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34:1809-1815. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>
61. Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, et al. Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*. 2012;151:587-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.038>
62. Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, et al. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2017;43:163-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.09.004>
63. Harte AL, da Silva NF, Creely SJ, et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Inflammation (London England)*. 2010;7:15. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-15>
64. Kallio KAE, Hätönen KA, Lehto M, et al. Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders. *Acta Diabetol*. 2015;52(2):395-404. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0662-3>
65. Усаченко Ю.В., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Системное воспаление, уровень липополисахарид-связывающего белка и растворимых sCD14 рецепторов при коморбидности сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирения // *Патогенез*. — 2020. — Т. 18. — №3. — С. 61-67. [Usachenko JV, Beloglazov VA, Gordienko AI. Systemic inflammation, the level of lipopolysaccharide-binding protein and soluble sCD14 receptors in the comorbidity of seasonal allergic rhinitis, essential arterial hypertension and obesity. *Patogenez*. 2020;18(3):61-67. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.03.61-67>
66. Liu X, Lu L, Yao P, et al. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: A prospective study among middle-aged and older Chinese. *Diabetologia*. 2014;57:1834-1841. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3288-7>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Яцков Игорь Анатольевич [Igor A. Yatskov, MD];** адрес: Россия, 295491, Симферополь, ул. Мальченко, д. 7
[address: 7 Malchenko street, 295491 Simferopol, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>;
Scopus Author ID: 57218873902; eLibrary SPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@yandex.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор [Vladimir A. Beloglazov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; Scopus Author ID: 7007129056; eLibrary SPIN: 7455-2188;
e-mail: biloglazov@mail.ru

Кумельский Евгений Дмитриевич, аспирант [Evgeny D. Kumelsky, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>; eLibrary SPIN: 7455-2188; e-mail: ekum.rk@yandex.ru

Половинкина Валерия Владимировна, студент [Valeria V. Polovinkina, student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3567-6532>; e-mail: wwaa.po@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 320-326.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12750>

TO CITE THIS ARTICLE:

Beloglazov VA, Yatskov IA, Kumelsky ED, Polovinkina VV. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. Obesity and metabolism. 2021;18(3):320-326. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12750>

ЭНДОКРИННЫЕ ДИСРАПТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТАКИХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, КАК САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ



© А.А. Евтеева^{1*}, М.С. Шеремета², Е.А. Пигарова²

¹Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Некоторые химические вещества окружающей среды, способные вмешиваться в эндокринную регуляцию энергетического обмена и структуру жировой ткани, в функции репродуктивной, иммунной, сердечно-сосудистой и других систем, получили название эндокринные разрушители (ЭР), или дисрапторы. Согласно определению ВОЗ, под термином «эндокринные разрушители» понимают «экзогенные вещества или их смеси, которые изменяют функцию(и) эндокринной системы и в результате вызывают неблагоприятные последствия в неповрежденном организме, или у его потомства, или (суб)популяции». Сюда входят соединения, воздействию которых человечество подвергается в повседневной жизни в результате их использования в пестицидах, гербицидах, промышленных и бытовых товарах, пластмассах, моющих средствах, огнеупорных пропитках и в качестве ингредиентов в продуктах личной гигиены. В этом обзоре будут представлены последние научные данные о различных ЭР, таких как стойкие органические загрязнители (СОЗ): пестициды (мирекс, хлордекан, эндосульфат, гексахлорбензол, дихлордифенилтрихлорэтан и его метаболиты), промышленные химические вещества (бисфенол А, полибромированные дифениловые эфиры, полихлорированные бифенилы, нонилфенол, диоксины, перфтороктановая кислота, фталаты), фармацевтические препараты (диэтилстильбэстрол). ЭР рассматриваются как соединения, вызывающие ожирение, поскольку они обладают способностью влиять на клеточные процессы, связанные с жировой тканью, инициируя изменения липидного обмена и адипогенеза. Анализ научных материалов по данному вопросу свидетельствует о том, что ЭР повсеместно распространены в окружающей среде и оказывают пагубное влияние на состояние здоровья животных и человека. Научно-практический интерес в этой статье основывается на растущей статистике развития таких социально значимых патологий, как ожирение и связанные с ним заболевания, включая сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения менструального цикла, а также рак и бесплодие, для которых ожирение является фактором риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания; желудочковые аритмии; артериальная гипертензия; злокачественные новообразования; гепатоцеллюлярная карцинома; карцинома желудка; рак поджелудочной железы; неходжкинская лимфома; сахарный диабет; метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность; стеатоз печени; нарушения менструального цикла; синдром поликистозных яичников; синдрома дисгенезии яичек; бесплодие.

ENDOCRINE DISRUPTORS IN THE PATHOGENESIS OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES SUCH AS DIABETES MELLITUS, MALIGNANT NEOPLASMS, CARDIOVASCULAR DISEASES, PATHOLOGY OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

© Anastasia A. Evteeva^{1*}, Marina S. Sheremeta², Ekaterina A. Pigarova²

¹Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

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

Some environmental chemicals capable of interfering with the endocrine regulation of energy metabolism and the structure of adipose tissue in the function of the reproductive, immune, cardiovascular and other systems are called endocrine disruptors or disruptors. According to the WHO definition, the term «endocrine disruptors» means: «Exogenous substances or mixtures thereof that alter the function (s) of the endocrine system and, as a result, cause adverse effects in the intact organism or in its offspring, or (sub) population.» This includes compounds to which humanity is exposed in daily life as a result of their use in pesticides, herbicides, industrial and household products, plastics, detergents, refractory impregnations and as ingredients in personal care products. This review will present the latest scientific data on various ERs, such as persistent organic pollutants (POPs): pesticides (mirex, chlordecane, endosulfan, hexachlorobenzene-HCB dichlorodiphenyltrichloroethane-DDT and its metabolites), industrial chemicals (bisphenol A, polybrominated ether -PBDE, polychlorinated biphenyls-PCB, nonylphenol, dioxins, perfluorooctanoic acid-PFOA, phthalates), pharmaceuticals (diethylstilbestrol-DES). ERs are regarded as compounds that cause obesity, since they have the ability to influence cellular processes associated with adipose tissue, initiating changes in lipid metabolism and adipogenesis. Analysis of scientific materials on this issue indicates that ERs are ubiquitous in the environment and have a detrimental effect on the health of animals and mankind.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



The scientific and practical interest in this article is based on the growing statistics of the development of such socially significant pathologies as obesity and related diseases, including diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, menstrual irregularities, as well as cancer and infertility, for of which obesity is a risk factor.

KEYWORDS: cardiovascular diseases; ventricular arrhythmias; arterial hypertension malignant neoplasms; hepatocellular carcinoma; gastric carcinoma; pancreatic cancer; non-Hodgkin's lymphoma; diabetes mellitus; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance; hepatic steatosis; menstrual ovarian disorders; polycystic ovarian syndrome; infertility.

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная система играет фундаментальную роль в регулировании метаболизма жиров, углеводов и белков, а также в процессах роста и репродукции. Гормоны отвечают за сохранение энергетических субстратов в периоды избытка и их мобилизацию в случае необходимости. Основной запас энергии в организме находится в жировой ткани, которая контролируется эндокринной системой и сама может функционировать как эндокринный орган, способный секретировать гормоны [1]. Клетки жировой ткани способны продуцировать различные эндокринные молекулы (липокины), в том числе цитокины (фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)), простагландины (ПГ), хемокины, белки системы комплемента (С3), адипсин, ангиотензиноген, факторы, участвующие в гомеостазе глюкозы, ретинолсвязывающий белок (РСБ), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), а также другие молекулы, обладающие хорошо установленной эндокринной функцией, — адипонектин, лептин, висфатин, резистин. При поступлении в циркуляцию этих веществ жировая ткань оказывает, по сути, полноценное эндокринное влияние на функцию различных органов и систем организма: мозг, печень, мышцы, почки, эндотелий, иммунную систему и др. [1, 2].

В последние годы показано, что многие химические вещества, загрязняющие окружающую среду, нарушают действие гормонов. Эти соединения получили название эндокринных разрушителей (ЭР) [2]. Согласно определению ВОЗ, под термином «эндокринные разрушители» понимают «экзогенные вещества или их смеси, которые изменяют функцию(и) эндокринной системы и в результате вызывают неблагоприятные последствия в неповрежденном организме, или у его потомства, или (суб)популяции» [3]. Воздействие ЭР может происходить через плаценту, грудное молоко, дыхание, пищевые продукты и путем трансдермальной абсорбции. ЭР представляют собой продукты легкой, химической и металлургической промышленности, способные вмешиваться в регулярные эндокринные пути. Данные химические вещества модифицируют гормональные воздействия и демонстрируют широкий спектр биологических эффектов. Например, некоторые вещества, такие как бисфенол А, фталаты и ряд пестицидов, проявляют эстрогенную [4], антиандрогенную [5], слабую стимуляцию ароматазной активности [6–9]. Особая опасность всех ЭР, в частности, пестицидов, заключается в том, что они, как правило, находятся в смесях различных ЭР, что приводит к существенному синергизму/потенцированию эффектов отдельных ЭР. Влияние ЭР окружающей среды во время внутриутробного развития вызывает изменения в экспрессии генов в различных тканях и системах, что нередко приводит к их необратимой дисфункции, а также повышенной восприимчивости к ожирению

и другим хроническим заболеваниям, таким как сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология, стеатоз печени, злокачественные новообразования и бесплодие [10–13].

За последние три десятилетия значительно выросли показатели заболеваемости ожирением во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 г. количество населения, страдающего ожирением, увеличилось практически в три раза, и каждый год не менее 2,8 млн человек умирают в результате осложнений ожирения или избыточного веса [14]. Это, безусловно, стало серьезной проблемой для человечества, а понимание ее патогенетических механизмов и активное вмешательство в их предотвращение являются несомненными приоритетами общественного здравоохранения. Ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений: сочетание ожирения с артериальной гипертензией увеличивает риск ишемической болезни сердца в 2–3 раза, инсульта — в 7 раз [15]. Женщины, страдающие ожирением, имеют высокую частоту ановуляций, нарушений менструального цикла и бесплодия.

В связи с этим ведется большая научно-исследовательская работа по изучению влияния факторов окружающей среды, экзогенных химических веществ на эндокринную систему и, в частности, по их влиянию на жировую ткань. Это подразумевает необходимость понимания роли ЭР в физиологических и патологических процессах, связанных с адипогенезом.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

При написании литературного обзора были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, научной электронной библиотеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru). В рассмотрение включались обзорные статьи, международные консенсусы. Ключевыми словами на русском языке в поиске являлись: сердечно-сосудистые заболевания; эндокринные разрушители; эндокринная система; злокачественные новообразования; гепатоцеллюлярная карцинома; карцинома желудка; рак поджелудочной железы; неходжкинская лимфома; сахарный диабет; метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность; стеатоз печени; нарушения менструального цикла; синдром поликистозных яичников; синдром дисгенезии яичек; бесплодие. Ключевые слова на английском языке: cardiovascular diseases; endocrine disruptors; endocrine system; malignant neoplasms; hepatocellular carcinoma; carcinoma of the stomach; pancreas cancer; non-Hodgkin's lymphoma; diabetes; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance; liver steatosis; menstrual irregularities; polycystic ovary syndrome; testicular dysgenesis syndrome; infertility.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ

Стойкие органические загрязнители (СОЗ) — это химические вещества, растворимые в жирах и способные аккумулироваться в тканях с жировыми запасами. К СОЗ относят некоторые пестициды, такие как дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), гексахлорбензол (ГХБ), а также ряд промышленных химических веществ, таких как полихлорированные бифенилы (ПХБ). Использование этих химикатов запрещено во многих странах, но присутствие их в окружающей среде сохраняется из-за их высокой стабильности и вследствие ранее широкого применения. Также они все еще используются в некоторых развивающихся странах.

СОЗ попадают в организм человека с пищевыми продуктами животного происхождения, такими как сливочное масло, мясо, яйца, молоко и рыба. СОЗ нередко являются причиной злокачественных новообразований и пороков развития, а также оказывают повреждающее действие на иммунную и нервную системы. На сегодняшний день появляется все больше эпидемиологических данных о том, что частое воздействие низких доз определенных СОЗ может быть связано с ожирением и патологическими метаболическими процессами. Так, воздействие таких СОЗ на ранних сроках беременности может привести к развитию ожирения в детском возрасте и быть связано с такими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия [16, 17].

ДДТ был разработан в 1940-х годах как инсектицид. Несмотря на то что уже давно было показано, что он является генотоксичным и канцерогенным, ДДТ до сих пор применяется в развивающихся странах для борьбы с переносчиками инфекции, такими как малярия. Существуют данные и о влиянии ДДТ на функциональную деятельность щитовидной железы. При длительном потреблении ДДТ продукция тиреоидных гормонов снижается. На этом этапе возникает нарушение двух основных процессов формирования и поддержания тиреоидного статуса — продукции тироксина (Т4) фолликулярными тиреоцитами и его превращения в трийодтиронин (Т3). Снижение продукции Т4 в системном кровотоке при воздействии ДДТ происходит в результате вытеснения гормона из его связи с альбумином и глобулинами сыворотки крови [18]. Это приводит к дисбалансу фракций свободных гормонов и формированию тиреоидного статуса с относительным преобладанием Т3. В исследованиях влияния ДДТ на клетки щитовидной железы голубя показано, что скормливание сублетального количества ДДТ птицам вызывало увеличение массы щитовидной железы и снижало содержание коллоида в ее фолликулах. Полагают, что в основе повреждающего действия ДДТ на секрецию тиреоидных гормонов лежит блокада кальциевых каналов фолликулярных тиреоцитов [19].

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) — это промышленные СОЗ, которые также разрушающе воздействуют на эндокринную систему человека [2]. ПХБ — класс химических веществ, используемых в производстве диэлектриков для электротрансформаторов, хладагентов и смазочных материалов. ПХБ нарушают функциональную активность щитовидной железы, сни-

жая продукцию тиреоидных гормонов. Так, воздействие ПХБ в пренатальном периоде нарушает метаболические процессы в организме и приводит в последующем к развитию ожирения и повышенному риску сахарного диабета [20], к нарушениям половой дифференцировки гипоталамуса [21].

Бисфенол А (БФА) используется при производстве поликарбонатных пластиков и эпоксидных смол, которые в настоящее время широко применяются в потребительских товарах, таких как бутылки для воды, облицовка водопроводных труб, покрытия на банках для пищевых продуктов и напитков, термобумага и т. д. Его свойства опосредуются эстрогеноподобным действием. БФА — это ксеноэстроген, его влияние на организм объяснимо тем, что он, подобно стероидным гормонам, имеет фенольные группы, поэтому ядерные рецепторы эстрогенов (ER α и ER β) воспринимают БФА как сигнал для инициации эстрогенного пути активации транскрипции эстроген-чувствительных генов. Маскируясь под естественные половые гормоны, БФА может нарушать эндокринную регуляцию и приводить к различным изменениям в органах-мишенях эстрогенов, включая мозг, яичник, щитовидную, молочную и предстательную железы и др. БФА может действовать на рецепторы, которые передают химические сигналы на рецепторы, сопряженные с G-белками (например, GPR30), и рецепторы, сопряженные с ферментами, что приводит к нарушению регуляторных путей широкого спектра гормональных осей — андрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, пролактина, инсулина и дофаминергической системы [22–24].

Принимая во внимание такой широкий профиль неблагоприятного воздействия БФА на регуляторные системы организма и важность пластификаторов для производства широкого спектра товаров, разработан схожий с БФА химикат — бисфенол С (БФС), который должен был заменить БФА как более «безопасный». Но после замены БФА на БФС и проведения исследований по его влиянию на эндокринную систему было показано, что БФС является более сильным ЭР, чем его предшественник БФА.

Фталаты представляют собой сложные эфиры фталевой кислоты. Они содержатся во многих потребительских товарах, включая клеи, краски, упаковку, детские игрушки, напольные покрытия, медицинское оборудование, средства личной гигиены, освежители воздуха, пищевые продукты, фармацевтические препараты, текстиль и др. Многие из фталатов оказывают разрушающее действие на эндокринную систему [25, 26]. Токсичность фталатов обусловлена андрогеноподобным действием, вследствие этого они могут воздействовать на репродуктивную систему человека и животных, нарушая гормональный баланс организма, в том числе провоцируя развитие генитальных отклонений. В основе их действия на репродуктивные процессы лежит связывание со специфическими рецепторами половых стероидов, маскируясь под естественные половые гормоны, блокируя или воспроизводя действие последних либо изменяя их эффект. В эксперименте на самках крыс и кроликов доказано, что под влиянием фталатов подавляется секреция эстрадиола, происходит супрессия овуляции, наблюдаются расстройства эстрального цикла, нарушение

фолликулогенеза с формированием поликистоза яичников [27]. Фталаты воздействуют и на мужской организм, вызывая нарушения в соматическом развитии, половом созревании и поведении, оказывая феминизирующий эффект на гениталии мальчиков [27].

Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ) и полибромированные дифенилы обладают свойствами ЭР за счет вмешательства в функцию щитовидной железы [28] ПБДЭ и действия ферментов, участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов [29, 30]. Гидроксильированные метаболиты ПБДЭ (ОН-ПБДЭ) обладают более выраженным воздействием на тиреоидную систему, чему способствует структурное сходство между ОН-ПБДЭ и гормонами щитовидной железы, что позволяет этим веществам взаимодействовать с белками-сыворотки, связывающими тиреоидные гормоны. Кроме того, некоторые ОН-ПБДЭ могут напрямую связываться с рецепторами тиреоидных и эстрогеновых рецепторов и приводить к изменению их функционального состояния [31, 32]. Имеются данные об изменениях, в том числе и морфологических, в репродуктивной системе самок при воздействии ПБДЭ в пренатальном и раннем постнатальном периодах [33].

4-Нонилфенол широко используется в качестве поверхностно-активного вещества в мировой промышленности и быту, его ЭР активность связана с эстрогенным действием [34].

Парабены используются в качестве противомикробных средств для консервирования продуктов личной гигиены, пищевых и фармацевтических продуктов, а также бумажных изделий. Они способны накапливаться в тканях человека и также обладают эстрогенными свойствами [35].

Перфтороктановая кислота (ПФОК) — синтетическое производное свободных жирных кислот. ПФОК и ее производные используются в производстве потребительских товаров, таких как тефлон, пластмассы, мыла, чистящие средства, косметика, лаки и эмали, красители, зубные пасты. ПФОК способна связываться с сывороточным альбумином с изменением его свойств, что приводит к вытеснению олеиновой кислоты, к нарушению распределения жирных кислот в организме человека [36]. Так, воздействие ПФОК на человека может приводить к таким нарушениям эндокринной системы, как ожирение [37].

Эндосульфат — это хлорорганический инсектицид, использовался в сельском хозяйстве для борьбы с насекомыми-вредителями. Из-за угрозы для здоровья человека и окружающей среды эндосульфат был запрещен к использованию в рамках Стокгольмской конвенции в апреле 2011 г.

Хлордан — хлорорганическое соединение циклодиенового ряда, инсектицид контактного и кишечного действия. В Соединенных Штатах хлордан использовался для уничтожения термитов, по решению Стокгольмской конвенции от 23 мая 2001 г. был запрещен к применению.

Мирекс и его активный метаболит хлордекан — инсектицид, использовался для борьбы с муравьями и другими вредителями сельскохозяйственных культур. В 1976 г. он был запрещен в США, выяснилось, что он обладает канцерогенным действием и высокой кумулятивной способностью в организме даже при однократном

попадании в желудок или на кожу. Хлордекан самостоятельно использовался для уничтожения тараканов и домашних муравьев, но был глобально запрещен Стокгольмской конвенцией о СОЗ в 2009 г.

Полихлорированные диоксины и фураны (диоксины) — высокотоксичные и устойчивые загрязнители окружающей среды. Они образуются в результате различных химических реакций при высоких температурах сгорания веществ, содержащих хлор, сжигания отходов производства и мусора, содержащего поливинилхлорид и другие полимеры. Также источником диоксинов является целлюлозно-бумажная промышленность, поскольку отбеливание целлюлозной пульпы хлором сопровождается образованием диоксинов и ряда других опасных хлорорганических веществ. Высокая токсичность диоксинов обусловлена их способностью соединяться с рецепторами клеток эндокринных органов. Диоксины — это глобальные экотоксиканты, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием. Они практически не трансформируются в более безопасные вещества и накапливаются как в организме человека и животных, так и в биосфере планеты, включая воздух, воду, почву, пищевые продукты. Стойкое снижение концентрации тиреоидных гормонов и повышение тиреотропного гормона (ТТГ) обнаружено у ветеранов вьетнамской войны, участвовавших в применении диоксин-содержащих химикатов (Agent Orange) в качестве дефолиантов [38].

Молекулярные механизмы воздействия ЭР на адипоциты

Ожирение вызывает увеличение веса, изменяя гомеостаз липидов, способствуя адипогенезу и накоплению липидов внутри клеток. Влияние ЭР на развитие ожирения реализуется через несколько механизмов: за счет увеличения количества адипоцитов и/или повышения их размера. Таким образом, внутриутробное или постнатальное влияние ЭР приводит к увеличению количества адипоцитов, тогда как воздействие ЭР во взрослом возрасте способствует увеличению размеров этих клеток жировой ткани [39, 40]. Другие механизмы развития ожирения проявляются через влияние на гормоны, регулирующие аппетит, сытость и пищевые предпочтения, изменение скорости основного метаболизма или энергетического баланса в пользу сохранения калорий. Наконец, механизмы развития ожирения могут быть связаны с изменением чувствительности к инсулину и метаболизма липидов в эндокринных тканях, таких как поджелудочная железа, жировая ткань, печень, желудочно-кишечный тракт, мозг или мышцы [39].

На молекулярном уровне развитие ожирения может быть опосредовано вмешательством в функцию ядерных регуляторов транскрипции, которые контролируют поток липидов, пролиферацию и дифференцировку адипоцитов. К таким регуляторам относят рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, — PPAR α , PPAR δ и PPAR γ , а также рецепторы стероидных гормонов. Некоторые ЭР способны связываться с этими ядерными рецепторами, способствуют интенсификации адипогенеза и, следовательно, ожирению.

ЭР в развитии ожирения

Исследования показывают, что внутриутробное развитие и неонатальный период жизни являются наиболее критическими для воздействия ЭР. В исследованиях на животных продемонстрировано, что влияние таких веществ, относящихся к группе ПХБ [41], БФА [42], БФС [43] и веществ группы ПБДЭ [44] предрасполагает к набору веса у животных. Воздействие метилпарабена через желудочный зонд после отлучения мышей линии C57BL/6J также способствовало увеличению веса [45]. Сообщалось, что воздействие БФА во время беременности приводит к повышенному накоплению триглицеридов печени у потомков [46]. Хлорорганические соединения потенцируют дифференцировку адипоцитов за счет экспрессии белка, связывающего жирные кислоты, и белка-1с, связывающего регуляторный элемент стерола, вызывая повышенную секрецию лептина и синтазы жирных кислот, усиливая внутриклеточное накопление липидов в преадипоцитах.

Другие исследования подтвердили, что беременные мыши, подвергшиеся воздействию СОЗ, производят потомство с увеличенным количеством жировой клетчатки, и, как было установлено, этот фенотип передается следующему поколению, хотя дальнейшего воздействия ЭР не было [47, 48]. Подобные данные получены у грызунов после воздействия БФА, фталатов [48] и ДДТ [49].

Помимо изучения влияния ЭР на животных, проведена работа по изучению влияния этих химических веществ на организм человека. На Фарерских островах обнаружено, что пренатальное воздействие ПХБ и метаболита ДДТ (дихлордифенилдихлорэтилена — ДДЭ), содержащихся в пищевых морепродуктах, также связано с увеличением массы тела у ребенка [50]. Другие исследования показали, что воздействие некоторых СОЗ и БФА в раннем возрасте также связано с увеличением массы тела у детей младшего возраста [51]. Так же, как и в исследованиях у мышей, результаты некоторых исследований предполагают, что такие эффекты могут передаваться будущим поколениям. У лиц, подвергшихся пренатальному воздействию ПФОК, наблюдается снижение массы тела при рождении с последующим повышением жировой клетчатки тела после полового созревания [52].

ЭР в развитии метаболического синдрома

Влияние ЭР повсеместно, и, помимо их способности вызывать ожирение, они являются активными участниками развития метаболического синдрома, который многими экспертами определяется как сочетание центрального (абдоминального) ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, повышенного уровня триглицеридов и мочевой кислоты, артериальной гипертензии, связанное с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

ЭР способны индуцировать метаболический синдром через воспалительные процессы с участием цитокинов и адипокинов, вызывая эффект метаболического дисбаланса. Ключевая роль в метаболическом синдроме отводится ФНО-α. Повышенные уровни ФНО-α, возникающие при ожирении, в сочетании со сниженной экспрессией адипонектина запускают активацию нуклеарного фактора транскрипции NF-κB, который усиливает формирование активных форм кислорода и экс-

прессию цитокинов, что в итоге приводит к избытку глюкозы, свободных жирных кислот и снижению чувствительности к инсулину.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность опосредуется различными молекулярными механизмами, встречающимися при ожирении [53]. При инсулинорезистентности отмечается повышение уровня глюкозы натощак и нарушается толерантность к глюкозе. Это метаболическое состояние вызывает дальнейшее высвобождение инсулина, что приводит к гиперинсулинемии. ФНО-α способен напрямую снижать чувствительность к инсулину за счет ограничения функции стимулируемого им транспортера глюкозы 4 типа (ГЛЮТ-4) [54].

Исследования в том числе демонстрируют, что воздействие диэтилгексилфталата на протяжении всей беременности, приводит к развитию гипергликемии с пониженным уровнем инсулина у женщин [55]. Предполагается, что эти изменения возникают в результате геномных влияний ЭР во время беременности, которые вызывают снижение экспрессии гена фактора транскрипции гомеобокса А в поджелудочной железе, двенадцатиперстной кишке, и способствуют развитию сахарного диабета 2 типа. Это позволяет предположить, что воздействие чрезмерного питания, содержащего ЭР, во внутриутробном периоде представляет собой риск развития ожирения и диабета во взрослом возрасте. Также ЭР ограничивают запас основных метаболических субстратов у плода и вызывают задержку внутриутробного развития [56].

Сахарный диабет

Воздействие загрязняющих веществ, таких как фталаты, БФА, перфторированные соединения, ПХБ и диоксины, в пренатальном и раннем периоде жизни может негативно повлиять на развитие иммунной системы, приводя, к сахарному диабету 1 типа из-за нарушения функций β-клеток поджелудочной железы и иммунных клеток [57]. ЭР нарушают регуляцию функции β-клеток островков поджелудочной железы, выработку инсулина, вызывают компенсаторную гиперплазию/гипертрофию β-клеток, нарушение выработки инсулина, передачу сигналов инсулина, усиливают апоптоз β-клеток. Таким образом, ЭР способствуют возникновению сахарного диабета вследствие ожирения и повышают риск сахарного диабета за счет вмешательства в пути метаболизма глюкозы.

Хлорорганические соединения и ПХБ действуют посредством индукции митохондриальной дисфункции и механизмов нарушения эндокринной системы [58], включая влияние ПХБ на функцию β-клеток поджелудочной железы [59] и высвобождение адипонектина [34]. ЭР снижают экспрессию рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа эндокринными клетками кишечника после приема пищи, что снижает передачу сигналов о секреции инсулина [60].

Стеатоз печени

Неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит характеризуются чрезмерным накоплением триглицеридов в гепатоцитах или

стеатозом. Сильно галогенированные химические вещества окружающей среды, такие как: мирекс, хлордекон, хлордан и СО₃ вызывают стеатоз гепатоцитов [61]. Диоксины вызывают стеатоз печени путем эпигеномного-индуцированного репрограммирования внеклеточного матрикса [62]. Хроническое воспаление, патологический фиброз также являются механизмами ЭР, способствующими стеатозу печени, обострению воспаления при неалкогольной жировой болезни печени у взрослых и детей [63, 64].

Сердечно-сосудистые заболевания

Активные формы кислорода и другие биомаркеры окислительного стресса, генерируемые ЭР, нарушают работу фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и других антиатеросклеротических ферментов [65], вызывая проатеросклеротические события, и влияя на тонус сосудов. Моноциты инфильтрируют стенку сосудов, а макрофаги собирают окисленные липопротеины низкой плотности, что приводит к образованию пенистых клеток. Провоцируется привлечение Т-лимфоцитов, пролиферация макрофагов и гладкомышечных клеток и накопление коллагена, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек.

ЭР вызывают эндотелий-зависимые сокращения сосудов посредством экспрессии ангиотензина II [66] и подавление транскрипции митохондриального разобщающего природного антиоксиданта [67].

Так воздействие 2,3,7,8-тетрахлордibenзодиоксина может привести к опасным для жизни желудочковым аритмиям [68] и полиморфной желудочковой тахикардии [69] из-за внутриклеточного притока Ca²⁺ за счет индукции ранней постдеполяризации [70]. Острое отравление эндосульфамом влияет на реполяризацию желудочков и стимулирует секрецию эндогенных катехоламинов [71].

ЭР индукции канцерогенеза

Эстрогеноподобные ЭР посредством повышения экспрессии генов, способствующих росту и пролиферации клеток в терминальных концевых зачатках протоков в молочной железе, и таким образом потенцируют онкогенез в молочных железах [72].

Хлорорганические соединения связаны с повышением частоты гепатоцеллюлярной карциномы среди мужчин [73]. Наблюдается повышенная смертность от рака поджелудочной железы среди жителей районов с повышенными дозами применения 1,3-дихлорпропена, каптафола, пентахлорнитробензола и дильдрин [74]. Воздействие ПХБ, диоксинов и фуранов является известным фактором риска неходжкинской лимфомы из-за неблагоприятного воздействия на эндокринные, а также на иммунные, репродуктивные и нейрорегуляторные функции [75]. Воздействие пестицидов влияет на биодоступность свободного тестостерона, его связывание с рецептором к андрогенам, и может являться причиной рака предстательной железы. ЭР также могут влиять на процесс онкогенной трансформации посредством перепрограммирования и ремоделирования экспрессии канцерогенных генов. Аномальная экспрессия Е-кадгерина была обнаружена при многих типах рака, включая

карциномы желудка, его пониженная экспрессия связана с инвазивным ростом опухоли и метастатической способностью, следовательно, влияние ЭР снижение Е-кадгерин-опосредованной межклеточной адгезии способствует инвазии опухолевых клеток и образованию метастазов [76].

Таким образом, воздействие ЭР на человеческие клетки даже в низкой дозе, при кратковременном или хроническом воздействии, предрасполагает к злокачественной трансформации.

ЭР и репродуктивная дисфункция у женщин и мужчин

ЭР влияют на женское репродуктивное здоровье, нарушая функцию половых желез и способствуя бесплодию. Некоторые нарушения репродуктивной системы вызываются воздействием ЭР еще во внутриутробном и неонатальном периоде. Эффекты от воздействия ЭР могут не проявляться до тех пор, пока не пройдут десятилетия от воздействия определенной дозы токсического химического вещества. Подобный пример такого воздействия случился от применения диэтилстильбэстрола (ДЭС), синтетического эстрогена, который широко назначался беременным женщинам до 1970-х годов, для предотвращения выкидыша. Однако у девушек, родившихся от матерей, принимавших ДЭС во время беременности, появились проблемы с репродуктивным здоровьем во время полового созревания [77]. Токсичность таких химических веществ способна ухудшить функцию плаценты и вызвать проблемы развития у плода. Было продемонстрировано, что воздействие ПХБ на плаценту, посредством воздействия на сосудистую сеть со стороны матери, вызывает дегенеративные изменения в трофобласте и сосудах плода, что приводит к нарушению роста плода или его внутриутробной гибели [78].

Многие самцы аллигаторов во Флориде (США), живущие в загрязненной пестицидами воде, имеют сниженные уровни тестостерона и повышенные — эстрогена, а также различные варианты нарушения строения половых органов.

На основании эпидемиологических, клинических, биологических и экспериментальных данных установлено, что такие заболевания как: крипторхизм, гипоспадия, рак яичек и нарушение сперматогенеза, являются следствием развития синдрома дисгенезии яичек [79]. Этот синдром возникает в результате нарушения развития гонад во внутриутробном периоде из-за воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, в основном именно ЭР [79], действие которых у мужчин вызывает нарушения выработки тестостерона, снижение подвижности сперматозоидов и оплодотворяющей способности во взрослом возрасте. ДДТ, например, оказывает мощный антиандрогенный эффект. Линдан, хлорорганическое производное, снижает уровень тестостерона и может накапливаться в семенниках, нарушая функцию клеток Сертоли [80]. Воздействие ксеноэстрогенов окружающей среды, включающих различные группы ЭР, увеличивает риск развития рака простаты [81]. Триклозан, используемый в антибактериальных продуктах и зубных пастах, был запрещен в 2016 г. в связи с его токсичным влиянием на животных. В проведенных исследованиях

он продемонстрировал токсичное влияние на половые гормоны (проандрогенное действие) и гормоны щитовидной железы [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭР — широко распространенные в окружающей среде химические вещества, преимущественно антропогенного происхождения. К настоящему времени накоплено множество доказательств, указывающих на роль ЭР в развитии ожирения, метаболических, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и нарушений репродуктивной функции. Изучение этих веществ и молекулярных основ их воздействия на эндокринную систему позволит в дальнейшем разработать стратегии профилактики этих заболеваний, в том числе за счет ограничения попадания и накопления ЭР в окружающем нас мире.

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. Евтеева Анастасия Александровна — концепция исследования, написание статьи; Шеремета Марина Сергеевна — анализ данных, внесение в рукопись существенной поправки с целью повышения научной ценности статьи; Пигарова Екатерина Александровна — интерпретация результатов, внесение в рукопись важной поправки 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

- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:2548-56. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Darbre PD. Endocrine disruption and human health. New York: Academic; 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801139-3.00008-9>
- Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland, World Health Organization. *International Programme on Chemical Safety*. 2002. Available at: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/
- Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ. Health Perspect.* 1994;102:380-383. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.94102380>
- Fang H, Tong W, Branham, et al. Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chem. Res. Toxicol.* 2003;16:1338-1358. doi: <https://doi.org/10.1021/tx030011g>
- Morinaga H, Yanase T, Nomura M, et al. A benzimidazole fungicide, benomyl, and its metabolite, carbendazim, induce aromatase activity in a human ovarian granulosa-like tumor cell line (KGN). *Endocrinology*. 2004;145:1860-1869. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-1182>
- Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, et al. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2001;179:1-12. doi: <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9347>
- Sanderson JT. 2-Chloro-s-triazine herbicides induce aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells: A novel mechanism for estrogenicity? *Toxicological Sciences*. 2000;54:121-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.009>
- Akingbemi BT, Klinefelter GR, Gunsalus GL, et al. A metabolite of methoxychlor, 2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane, reduces testosterone biosynthesis in rat leydig cells through suppression of steady-state messenger ribonucleic acid levels of the cholesterol side-chain cleavage enzyme. *Biology of Reproduction*. 2000;62:571-578. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod62.3.571>
- Padmanabhan V, Cardoso RC, Puttabyatappa M. Developmental Programming, a Pathway to Disease. *Endocrinology*. 2016;157:1328-1340. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1003>
- Kirkley AG, Sargis RM. Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk. *Current Diabetes Reports*. 2014;14:494. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0494-0>
- Trevino LS, Wang Q, Walker CL. Hypothesis: Activation of rapid signaling by environmental estrogens and epigenetic reprogramming in breast cancer. *Reproductive Toxicology*. 2015;54:136-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.014>
- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J. Internal Medicine*. 2007;261:412-417. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809>
- World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. Geneva, Switzerland: WHO. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Banes CJ. Firefighters' cardiovascular risk behaviors: Effective Interventions and Cultural Congruence. *Workplace Health & Safety*. 2014;62:27-34. doi: <https://doi.org/10.3928/21650799-20131220-05>
- Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011;54:1273-1290. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2109-5>
- Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol.* 2017;68:3-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001>
- Liu C, Shi Y, Li H, et al. p,p'-DDE Disturbs the Homeostasis of Thyroid Hormones via Thyroid Hormone Receptors, Transthyretin, and Hepatic Enzymes. *Hormone and Metabolic Research*. 2011;43:391-396. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1277135>
- Capen CC. Mechanisms of chemical injury of thyroid gland. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1994;387:173-191. doi: <https://europepmc.org/article/med/7526405>
- Kodavanti PRS. Neurotoxicity of persistent organic pollutants: possible modes of action and further consideration. *Dose Response*. 2005;3:273-305. doi: <https://doi.org/10.2203/dose-response.003.03.002>
- Dickerson S, Cunningham S, Patisaul H, et al. Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure. *Endocrinology*. 2011;152(2):581-594. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-1103>
- Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J. Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2006;102(1-5):175-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.09.017>
- Jones DC, Miller GW. The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: a possible role in drug addiction. *Biochemical Pharmacology*. 2008;76(5):569-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.05.010>
- Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;127(1-2):27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>
- Kamrin MA. Phthalate risks, phthalate regulation and public health: a review. *J. Toxicology and Environmental Health, Part. A*. 2009;12:157-174. doi: <https://doi.org/10.1080/10937400902729226>
- Huang PC, Liou SH, Ho IK, et al. Phthalates exposure and endocrinal effects: an epidemiological review. *J. Food Drug Analysis*. 2012;20:719-733. doi: <https://www.researchgate.net/profile/Po-Chin-Huang/publication/280919371>
- Коренева Е.М., Карпенко Н.А., Казак В.А. Экзогенные факторы гипогертильности. Компоненты пластмасс — фталаты // *Репродуктивная эндокринология*. — 2011. — № 2. — С. 62-67. [Koreneva EM, Karpenko NA, Kazak VA. Exogenous factors of hypofertility. Components of plastics — phthalates. *Reproductive endocrinology*. 2011;2:62-67 (in Russ.)].

28. Hallgren S, Sinjari T, Håkansson H, et al. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology*. 2001;75:200-208. doi: <https://doi.org/10.1007/s002040000208>
29. Lema S, Dickey J, Schultz I, Swanson P. Dietary Exposure to 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (PBDE-47) alters thyroid status and thyroid hormone-regulated gene transcription in the pituitary and brain. *Environmental Health Perspectives*. 2008; 116(12):1694-1699. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11570>
30. Szabo D, Richardson V, Ross D, et al. Effects of perinatal PDBE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in rat male pups. *Toxicological Sciences*. 2009;107(1):27-39. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn230>
31. Kitamura S, Shinohara S, Iwase E, et al. Affinity for thyroid hormone and estrogen receptors of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers. *J Health Science*. 2008; 54:607-614. doi: <https://doi.org/10.1248/jhs.54.607>
32. Li F, Xie Q, Li XH, et al. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: in vitro and in silico investigations. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118:602-606. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.0901457>
33. Talsness CE, Shakibaei M, Kuriyama SN, et al. Ultrastructural changes observed in rat ovaries following in utero and lactational exposure to low doses of a polybrominated flame retardant. *Toxicol Lett*. 2005;157(3):189-202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.02.001>
34. White R, Jobling S, Hoare SA, et al. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*. 1994;135:175-82. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.135.1.8013351>
35. Darbre PD, Harvey PW. Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status. *J Applied Toxicology*. 2014;34:925-938. doi: <https://doi.org/10.1002/jat.3027>
36. Kishi R, Nakajima T, Goudarzi H, et al. The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study. *Environmental Health Perspectives*. 2015;123(10):1038-1045. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1408834>
37. Barry V, Darrow LA, Klein M, et al. Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. *Environmental Research*. 2014;132:62-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.025>
38. Pavuk M, Schechter A, Akhtar F, et al. Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin levels and thyroid function in air force veterans of the Vietnam war. *Annals Epidemiology*. 2003;13:335-343. doi: [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(02\)00422-2](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(02)00422-2)
39. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453:783-787. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06902>
40. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2007;8:161-171. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9049-x>
41. Arsenescu V, Arsenescu RI, King V, et al. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environmental Health Perspectives*. 2008;116:761-768. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.10554>
42. Saal FS, Nagel SC, Coe BL, et al. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;354:74-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.001>
43. Ivry Del Moral L, LeCorre L, Poirier H, et al. Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*. 2016;357-358:11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.05.02320>
44. Patisaul HB, et al. Accumulation and endocrine disrupting effects of the flame retardant mixture Firemaster® 550 in rats: an exploratory assessment. *J Biochemical and Molecular Toxicology*. 2013;27:124-136. doi: <https://doi.org/10.1002/jbt.21439>
45. Hu P, Kennedy RC, Chen X, et al. Differential effects on adiposity and serum marker of bone formation by post-weaning exposure to methylparaben and butylparaben. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23:21957-21968. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7452-0>
46. Garcia-Arevalo M, Alonso-Magdalena P, Servitja JM, et al. Maternal Exposure to Bisphenol-A During Pregnancy Increases Pancreatic beta-Cell Growth During Early Life in Male Mice Offspring. *Endocrinology*. 2016;157:4158-4171. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1390>
47. Chamorro-Garcia R, Sahu M, Abbey RJ, et al. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice. *Environmental Health Perspectives*. 2013;3:359-366. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1205701>
48. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, et al. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One*. 2013;8:e55387. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>
49. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, et al. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Medicine*. 2013;11:1. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-228>
50. Tang-Peronard JL, et al. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 years: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99:5-13. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.066720>
51. Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Myrstad A, et al. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environmental Research*. 2016;146:379-387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.017>
52. Betts KS. Perfluoroalkyl acids: What is the evidence telling us? *Environmental Health Perspectives*. 2007;115:A250-A256. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.115-a250>
53. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013;339:172-177. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1230721>
54. Hauner H, Petruschke T, Russ M, et al. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia*. 1995;38:764-771. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050350>
55. Lin Y, Wei J, Li Y, et al. Developmental exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;301:E527-E538. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00233.2011>
56. Bohacek J, Mansuy IM. Epigenetic inheritance of disease and disease risk. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:220-236. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.110>
57. Bodin J, Stene LC, Nygaard UC. Can exposure to environmental chemicals increase the risk of diabetes type 1 development? *BioMed Research International*. 2015;2015:1-19. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/208947>
58. Lind L, Zethelius B, Salihovic S, et al. Circulating levels of perfluoroalkyl substances and prevalent diabetes in the elderly. *Diabetologia*. 2014;57:473-479. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3126-3>
59. Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011;54:1273-1290. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2109-5>
60. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, et al. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE*. 2011;6:e15977. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015977>
61. Kaiser JP, Lipscomb JC, Wesselkamper SC. Putative mechanisms of environmental chemical-induced steatosis. *International Journal of Toxicology*. 2012;31:551-563. doi: <https://doi.org/10.1177/1091581812466418>
62. Angrish MM, Dominici CY, Zacharewski TR. TCDD-elicited effects on liver, serum, and adipose lipid composition in C57BL/6 mice. *Toxicological Sciences*. 2013;131:108-115. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs277>

63. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
64. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0140908. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140908>
65. Gray SL, Shaw AC, Gagne AX, et al. Chronic exposure to PCBs (Aroclor 1254) exacerbates obesity-induced insulin resistance and hyperinsulinemia in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2013;76:701-715. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.796503>
66. D'Souza A, Hussain M, Howarth FC, et al. Pathogenesis and pathophysiology of accelerated atherosclerosis in the diabetic heart. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2009;331:89-116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0148-8>
67. Chan SH, Wu CW, Chang AY, et al. Transcriptional upregulation of brain-derived neurotrophic factor in rostral ventrolateral medulla by angiotensin II: Significance in superoxide homeostasis and neural regulation of arterial pressure. *Circulation Research*. 2010;107:1127-1139. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.225573>
68. Xie A, Walker NJ, Wang D. Dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) enhances triggered afterdepolarizations in rat ventricular myocytes. *Cardiovascular Toxicology*. 2006;6:99-110. doi: <https://doi.org/10.1385/ct.6:2:99>
69. Choi BR, Burton F, Salama G. Cytosolic Ca²⁺ triggers early afterdepolarizations and Torsade de Pointes in rabbit hearts with type 2 long QT syndrome. *The Journal of Physiology*. 2002;543:615-631. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.024570>
70. Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circulation Research*. 1977;41:415-423. doi: <https://doi.org/10.1161/01.res.41.4.415>
71. Moon JM, Chun BJ. Acute endosulfan poisoning: A retrospective study. *Human & Experimental Toxicology*. 2009;28:309-316. doi: <https://doi.org/10.1177/0960327109106488>
72. LaMarca HL, Rosen JM. Estrogen regulation of mammary gland development and breast cancer: Amphiregulin takes center stage. *Breast Cancer Research*. 2007;9:304. doi: <https://doi.org/10.1186/bcr1740>
73. VoPham T, Brooks MM, Yuan JM, et al. Pesticide exposure and hepatocellular carcinoma risk: A case-control study using a geographic information system (GIS) to link SEER-Medicare and California pesticide data. *Environmental Research*. 2015;143:68-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.09.027>
74. Clary T, Ritz B. Pancreatic cancer mortality and organochlorine pesticide exposure in California, 1989-1996. *American Journal of Industrial Medicine*. 2003;43:306-313. doi: <https://doi.org/10.1002/ajim.10188>
75. Nagayama J, Tsuji H, Iida T, et al. Immunologic effects of perinatal exposure to dioxins, PCBs and organochlorine pesticides in Japanese infants. *Chemosphere*. 2007;67:S393-S398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.05.134>
76. Stanculescu D, Margaritescu C, Stepan A, et al. E-cadherin in gastric carcinomas related to histological prognostic parameters. *Romanian Journal Morphology & Embryology*. 2011;52:1107-1112.
77. Walker BE. Tumors of Female Offspring of Mice Exposed Prenatally to Diethylstilbestrol. *Journal of the National Cancer Institute*. 1984;73:133-140. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/73.1.133>
78. Backlin BM, Persson E, Jones CJ, et al. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure produces placental vascular and trophoblastic lesions in the mink (*Mustela vison*): A light and electron microscopic study. *APMIS*. 1998;106:785-799. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1998.tb00225.x>
79. Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207:501-505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.058>
80. Tomczak S, Baumann K, Lehnert G. Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. IV. Sex hormone alterations in HCH-exposed workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1981;48:283-287. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00405615>
81. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:3457-3462. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.2153>
82. Guo LW, Wu Q, Green B, et al. Cytotoxicity and inhibitory effects of low-concentration triclosan on adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2012;262(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.04.024>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Евтеева Анастасия Александровна**, ординатор [**Anastasia A. Evteeva**, resident]; адрес: Россия, 410054, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137 [address: 137 Dm. Bolshaya Sadovaya street, 410054 Saratov, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4720-0216>; eLibrary SPIN:9250-6029; e-mail: yevteeva97@mail.ru

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>;
eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Евтеева А.А., Шеремета М.С., Пигарова Е.А. Эндокринные дисрапторы в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, патология репродуктивной системы // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 327-335.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12757>

TO CITE THIS ARTICLE:

Evteeva AA, Sheremeta MS, Pigarova EA. Endocrine disruptors in the pathogenesis of socially significant diseases such as diabetes mellitus, malignant neoplasms, cardiovascular diseases, pathology of the reproductive system. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):327-335. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12757>

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: КОММУНИКАЦИИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ



© В.В. Климонтов*, Д.М. Булумбаева

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Лимфатическая система (ЛС) — одна из основных интегративных систем организма, обеспечивающая защитную и транспортную функции. В последние годы особый интерес вызывают взаимодействия между ЛС и жировой тканью (ЖТ). Лимфатические сосуды играют важную роль в обеспечении метаболической и регуляторной функции ЖТ, являясь коллектором продуктов липолиза и адипокинов. В свою очередь, гормоны и адипоцитокينات, продуцируемые в адипоцитах (в их числе лептин, адипонектин, IL-6, TNF- α и др.), влияют на функцию лимфатических эндотелиальных клеток и контролируют рост лимфатических сосудов. Кооперации между ЛС и ЖТ становятся патогенетически и клинически важными при лимфедеме и ожирении. Известно, что как первичная, так и вторичная лимфедемы характеризуются усиленной аккумуляцией жира, которая ассоциирована с выраженностью лимфостаза и воспаления. Сходным образом при ожирении нарушается дренажная функция ЛС, что сопровождается перилимфатической мононуклеарной инфильтрацией ЖТ. Развитию этих изменений способствуют эндокринная дисфункция адипоцитов и нарушение продукции адипоцитокитов. Увеличение продукции воспалительных медиаторов и нарушение трафика воспалительных клеток вызывают дальнейшее ухудшение оттока интерстициальной жидкости и усугубляют воспаление ЖТ, формируя тем самым порочный круг. Роль лимфангиогенеза в ремоделировании ЖТ при ожирении нуждается в дальнейших исследованиях. Другим перспективным направлением исследований является изучение роли интестинальной ЛС в развитии ожирения и связанных с ним расстройств. Показано, что транспорт хиломикрон из кишечника зависит от экспрессии целого ряда молекулярных медиаторов в эндотелиоцитах интестинальных лимфатических сосудов (VEGF-C, DLL-4, нейропилин-1, VEGFR-1, CD36/FAT), а также функционирования «кнопочных» и «молниеобразных» контактов между эндотелиоцитами. Экспериментально обоснован новый подход к лечению ожирения, основанный на блокаде лимфатического транспорта хиломикрон. Дальнейшая идентификация молекулярных механизмов и сигнальных путей, определяющих ремоделирование ЖТ при лимфедеме и ожирении, вероятно, позволит найти новые подходы к лечению этих заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфатическая система; жировая ткань; лимфангиогенез; лимфедема; ожирение.

LYMPHATIC SYSTEM AND ADIPOSE TISSUE: CROSSTALK IN HEALTH AND DISEASE

© Vadim V. Klimontov*, Dinara M. Bulumbaeva

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

The lymphatic system (LS) is one of the main integrative systems of the body, providing protective and transport functions. In recent years, interactions between LS and adipose tissue (AT) have been of particular interest. Lymphatic vessels play an important role in metabolic and regulatory functions of AT, acting as a collector of lipolysis products and adipokines. In its turn, hormones and adipocytokines that produced in adipocytes (including leptin, adiponectin, IL-6, TNF- α , etc.) affect the function of lymphatic endothelial cells and control the growth of lymphatic vessels. Cooperation between LS and AT becomes pathogenetically and clinically important in lymphedema and obesity. It is known that both primary and secondary lymphedema are characterized by increased fat accumulation which is associated with the severity of lymphostasis and inflammation. Similarly, in obesity, the drainage function of LS is impaired, which is accompanied by perilymphatic mononuclear infiltration in the AT. The development of these changes is facilitated by endocrine dysfunction of adipocytes and impaired production of adipocytokines. The increase in the production of inflammatory mediators and the disruption of the traffic of inflammatory cells causes a further deterioration in the outflow of interstitial fluid and exacerbates the inflammation of the AT, thereby forming a vicious circle. The role of lymphangiogenesis in AT remodeling in obesity needs further research. Another promising area of research is the study of the role of intestinal LS in the development of obesity and related disorders. It has been shown that the transport of chylomicrons from the intestine depends on the expression of a number of molecular mediators (VEGF-C, DLL-4, neuropilin-1, VEGFR-1, CD36/FAT, etc.) in the endotheliocytes of the intestinal lymphatic vessels, as well as the functioning of «push-button» and «zippering» junctions between endothelial cells. New approach to the treatment of obesity based on blockade of lymphatic chylomicron transport has been experimentally substantiated. Further identification of the molecular mechanisms and signaling pathways that determine the remodeling of AT in lymphedema and obesity are likely to provide new approaches to the treatment of these diseases.

KEYWORDS: lymphatic system; adipose tissue; lymphangiogenesis; lymphedema; obesity.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфатическая система (ЛС) — одна из основных интегративных систем организма, обеспечивающая защитную и транспортную функции. Первая из них реализуется органами и клетками ЛС, вторая — ее сосудистым компонентом. Будучи тесно связанной с иммунной, кровеносной системой и системой соединительной ткани, ЛС принимает участие в многочисленных межклеточных кооперациях, клеточно-матриксных взаимодействиях, иммунном ответе, репарации, обмене липидов и других физиологических процессах, играя важнейшую роль в обеспечении постоянства внутренней среды [1]. В последние годы особый интерес вызывают взаимодействия между ЛС и жировой тканью (ЖТ). Обсуждается роль этих взаимодействий в развитии ожирения, иммуновоспалительных заболеваний, а также патологии самой ЛС [2–4].

В данном обзоре мы обобщили сведения об участии ЛС в обеспечении метаболической и регуляторной функции ЖТ, а также данные о роли взаимодействий между ЛС и ЖТ в патогенезе лимфедемы и ожирения. Автоматический поиск литературных источников проведен по комбинациям ключевых слов "lymphatic", "adipose tissue", "lymphedema", "obesity", "lymphangiogenesis" и их русскоязычных эквивалентов в реферативных базах данных PubMed/Medline, Scopus, eLibrary. Дополнительный анализ проводился в ручном режиме по спискам цитируемой литературы в релевантных статьях.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СЕТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

По современным представлениям, ЖТ — орган с высочайшим уровнем метаболических процессов и эндокринной функцией, который синтезирует не менее 50 регуляторных молекул (гормонов, адипокинов), участвующих в регуляции самых различных функций

организма [5]. ЖТ характеризуется высокой пластичностью, способностью к ремоделированию при избытке или недостатке питательных веществ. Указанные свойства ЖТ реализуются в тесном взаимодействии с сетью кровеносных и лимфатических сосудов.

Лимфатические сосуды в ЖТ, как правило, располагаются в прослойках междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, по ходу кровеносных сосудов (рис. 1). Корнями ЛС являются слепо начинающиеся лимфатические капилляры. Эти высокопроницаемые сосуды состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, не имеют базальной мембраны и характеризуются прерывистыми, «пуговичными» межклеточными соединениями. Градиенты гидростатического давления, действующие через лимфатическую стенку, облегчают открытие или закрытие этих соединений, функционирующих как первичная клапанная система [6]. Во время лимфообразования интерстициальная жидкость, содержащая воду, растворенные вещества и иммунные клетки, первоначально транспортируется в просвет лимфатических капилляров. Лимфа, образуемая в капиллярах, затем пассивно транспортируется в собирательные сосуды, которые разделяются внутрипросветными двустворчатыми клапанами. Эти области собирательных сосудов дополнительно покрыты базальной мембраной и лимфатическими мышечными клетками. В отличие от лимфатических капилляров, эндотелиоциты в собирательных сосудах образуют непрерывные «молниеобразные» межклеточные соединения, предотвращающие утечку лимфы во время транспортировки. Регулирование открытия и закрытия внутрипросветных клапанов поддерживает однонаправленный транспорт лимфы и предотвращает обратный отток [1].

Об особенностях корней ЛС в подкожной и висцеральной ЖТ известно немного. В недавнем исследовании Redondo P. et al., используя для иммуногистохимического типирования молекулярные маркеры лимфатических эндотелиоцитов: VEGFR-3

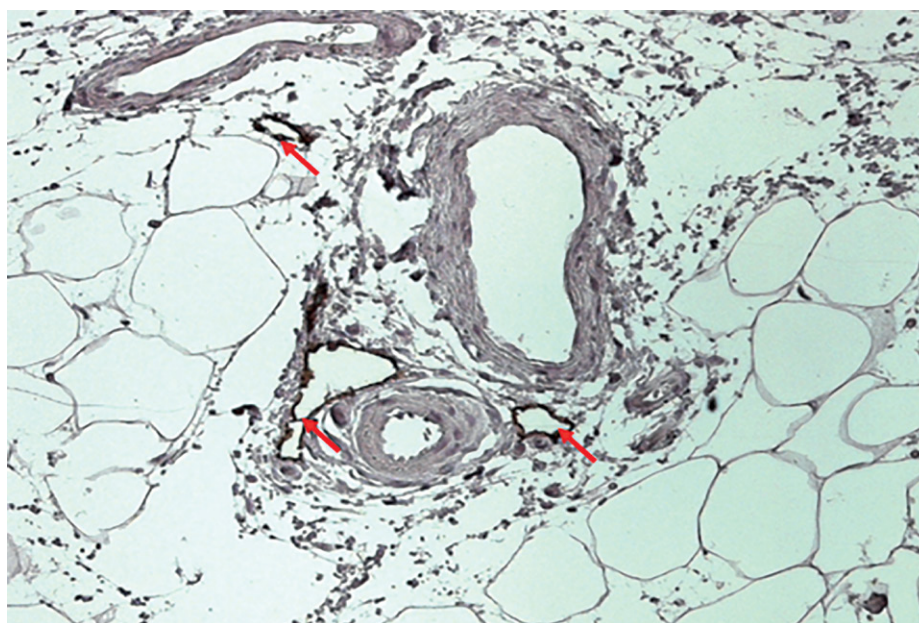


Рисунок 1. Визуализация лимфатических сосудов в подкожной жировой ткани у человека.

Стрелками показаны лимфатические сосуды в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани. Иммуногистохимическое окрашивание на подоплаин. Ув. x100.

Таблица 1. Активаторы и ингибиторы лимфангиогенеза [1, 11–13]

Активаторы	Ингибиторы
• Факторы роста эндотелия сосудов C и D (VEGF-C, VEGF-D) • Адипонектин • Ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2 • Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) • Эпидермальный фактор роста (EGF) • Фактор роста фибробластов (FGF2) • Фактор роста гепатоцитов (HGF) • Инсулиноподобный фактор-1 (IGF-1) • Тромбоцитарный фактор роста-BB (PDGF-BB) • Тромбоцитарный фактор роста (TGF-α) • Интерлейкины: IL-1, IL-12, IL-18 • Коллаген I типа (у мышей) • Фибронектин (<i>in vitro</i>)	• Лептин • Матриксные металлопротеиназы: MMP-1, MMP-2, MMP-9 • Интерлейкины: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13

(Vascular endothelial growth factor receptor-3), Prox-1 (Prospero-related homeobox protein-1), LYVE-1 (Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1) и подоплантин, конфокальную микроскопию и трехмерную визуализацию, показали наличие лимфатических сосудов малого и среднего калибра вокруг и внутри долек висцеральной ЖТ человека. В подкожной ЖТ лимфатические сосуды встречались реже и обнаруживались в подкожных сосудистых сплетениях (на границе с дермой) и в фиброзных перегородках между долями ЖТ. При морфометрическом анализе оказалось, что плотность сети лимфатических сосудов в подкожной ЖТ в 5 раз меньше по сравнению с висцеральной. Лимфатические капилляры были типированы в висцеральной ЖТ, где они располагались внутри паренхимы, прилегая к отдельным адипоцитам. В подкожной ЖТ лимфатические капилляры выявить не удалось [7]. Эти данные согласуются с результатами более раннего изотопного исследования с коллоидным технецием, показавшими слабый лимфатический дренаж в подкожной ЖТ [8].

Происхождение лимфатических сосудов на протяжении длительного времени оставалось предметом дискуссий. В 1902 г. F.R. Sabin предложила модель развития лимфатических сосудов из эмбриональных вен. Немного позже, в 1908 г. G.S. Huntington и C.F. McClure была выдвинута альтернативная гипотеза локального образования лимфатических сосудов в мезенхиме [1]. На протяжении столетия эти две теории являлись конкурирующими. Данные, накопленные в последние годы, подтверждают возможность образования лимфатических сосудов как из эмбриональных вен, так и из локальных лимфангиобластов. Образование новых лимфатических сосудов может наблюдаться и в постнатальном периоде, в частности, при воспалении и опухолевом росте. Как и в эмбриональный период, новообразование лимфатических сосудов при этом может осуществляться как из уже существующих сосудов (лимфангиогенез), так и *de novo* из ангиобластов (лимфоваскулогенез) [9]. В последние годы заметно расширились представления о молекулярно-генетических аспектах формирования лимфатических сосудов. Установлено, что в их развитии важную роль играют факторы роста сосудистого эндотелия VEGF-C и VEGF-D, их рецепторы

(VEGFR-3), транскрипционные факторы (Prox-1, FOXC2, Sox 18, Nr2f2 и др.), внутриклеточные сигнальные пути (BMP/Smad, Wnt, Notch, AKT/ERK), микро РНК [9–11]. Основные регуляторы лимфангиогенеза представлены в табл. 1. Особенности эмбрионального и постнатального развития лимфатических сосудов висцеральной и подкожной ЖТ, а также механизмы, контролирующие этот процесс, не изучены.

Вместе с тем накапливаются данные о вовлечении ЛС в обеспечение метаболической и регуляторной функции ЖТ. Как известно, ЛС играют важную роль в транспорте пищевых липидов из тонкой кишки в кровоток. Абсорбированные липиды, преимущественно в виде хиломикрон, поступают в специализированные интестинальные лимфатические капилляры («млечные сосуды») через открытые «пуговичные» контакты между эндотелиоцитами [14]. С током лимфы хиломикроны достигают подключичной вены и далее транспортируются в печень, где подвергаются метаболизму. Образующиеся при этом жирные кислоты поступают в ЖТ. От самой ЖТ через лимфу переносятся продукты липолиза. Показано, что лимфа, оттекающая от ЖТ, содержит в 2 раза меньше незэтерифицированных жирных кислот и в 20 раз меньше триглицеридов по сравнению с плазмой венозной крови. При этом концентрация глицерина выше в лимфе, что, очевидно, связано с процессами липолиза в адипоцитах [15].

Показано, что проницаемость собирательных лимфатических сосудов обеспечивает контакт антигенов, транспортирующихся лимфой, с макрофагами и дендритными клетками в окружающей лимфатические сосуды ЖТ. Эндцитоз антигенов данными клетками важен для формирования Т-клеточного иммунного ответа ЖТ, а также для миграции антиген-презентирующих дендритных клеток в близлежащие лимфатические узлы. Таким образом, собирательные лимфатические сосуды координируют воспалительные и иммунные реакции в жировых депо [16].

Установлено, что многие адипокины переносятся из интерстициальной жидкости в кровоток через ЛС. Miller N.E. сравнил концентрации гормонов ЖТ и адипоцитокинов в плазме венозной крови и афферентной (пренодальной) лимфе, оттекающей от подкожной ЖТ,

у 12 здоровых мужчин. Концентрации лептина и фактора некроза опухолей- α (TNF- α) в лимфе превышали соответствующие показатели в плазме крови в 5 раз, концентрация моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) — в 4 раза, интерлейкина- 1β (IL- 1β) — в 3 раза, интерлейкина-6 (IL-6) — в 25 раз (все $P \leq 0,003$). Уровень адипонектина, напротив, оказался достоверно более высоким в крови [15]. Известно, что проницаемость кровеносных капилляров для макромолекул отличается большей селективностью по сравнению с проницаемостью терминальных лимфатических сосудов. При условии отсутствия специфических механизмов переноса, размер молекул, по-видимому, является основным фактором, определяющим транспортный маршрут адипокина. Вопрос о транспортировке различных секреторных продуктов ЖТ заслуживает, на наш взгляд, дальнейших исследований.

Данные, накопленные к настоящему времени, свидетельствуют о тесных межклеточных взаимодействиях между эндотелиальными клетками лимфатических сосудов и адипоцитами. Транскриптом эндотелиоцитов лимфатических сосудов насчитывает около 1600 генов [17]. Синтетическая функция этих клеток меняется при изменении потока интерстициальной жидкости, гипоксии и других «событиях», происходящих в тканевом микро-районе [18]. Таким образом, эндотелиоциты обеспечивают пластичность лимфатических сосудов и оказывают влияние на микроокружение. Ряд гормонов и адипоцитокинов, продуцируемых в адипоцитах (в их числе лептин, адипонектин, IL-6, TNF- α и др.), влияют на функцию лимфатических эндотелиальных клеток и контролируют рост лимфатических сосудов [1]. Стволовые клетки ЖТ также могут активировать лимфангиогенез за счет секреции ангиогенных ростовых факторов [19], стимуляции пролиферации и миграции эндотелиоцитов [20], а также трансформации в клетки лимфатического эндотелия [21]. Кооперации между ЛС и ЖТ становятся патогенетически и клинически значимыми при лимфедеме и ожирении.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ЛИМФЕДЕМЕ

Лимфедема — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся патологическим накоплением межклеточной жидкости с крупномолекулярными белками в интерстициальном пространстве вследствие дефекта лимфатического дренажа. Первичная лимфедема возникает в результате генетических дефектов, нарушающих развитие ЛС. Вторичная лимфедема — наиболее распространенная форма заболевания, вызывается повреждением путей лимфотока при хирургических вмешательствах, лучевой терапии, инфекциях или травмах [1, 10]. Лимфедема является довольно распространенным заболеванием: в США им страдают не менее 5 млн человек [22].

Патогенез лимфедемы включает отек и фиброз тканей, повышение восприимчивости к инфекциям, а также интенсификацию адипогенеза [4]. Показано, что у мышей с гетерозиготным дефектом гена *PROX1* лимфатические мальформации сочетаются с отложением жира вокруг мезентериальных лимфатических сосудов [23].

Усиленное депонирование жира наблюдается у больных с лимфедемой, при которой оно может быть выявлено с помощью ультразвукового исследования, магнитно-резонансной или компьютерной томографии, а также двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [4]. Последняя позволяет количественно оценить массу мягких тканей, включая массу подкожного жира, на пораженной и непораженной конечностях (рис. 2). Недавнее исследование с применением магнитно-резонансной томографии показало, что отложение жира при лимфедеме может не ограничиваться подкожной жировой клетчаткой и затрагивать также мышечную ткань [24].

Механизмы активации адипогенеза при лимфедеме изучены недостаточно. Известно, что отложение ЖТ при лимфедеме связано с выраженностью лимфостаза и воспаления [25]. По экспериментальным данным, активация экспрессии провоспалительных генов при лимфедеме предшествует аккумуляции жира; блокада воспаления

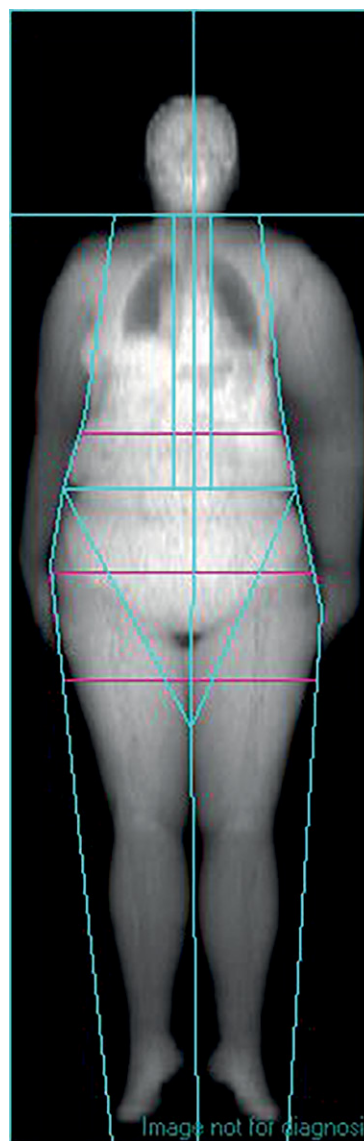


Рисунок 2. Вторичная лимфедема левой верхней конечности после оперативного лечения рака молочной железы.

Ч., 72 года. Оперативное лечение по поводу рака молочной железы в анамнезе (7 лет назад). Масса мягких тканей на правой руке 3,8 кг, на левой — 6,8 кг, масса жировой ткани — 1,7 и 3 кг соответственно. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия на аппарате Lunar Prodigy (GE, США).

дексаметазоном препятствует адипогенезу [26]. Недавнее исследование ЖТ в зоне вторичной лимфедемы у женщин, оперированных по поводу рака молочной железы, показало усиление липолиза, лимфангиогенеза, повышение количества активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов и секреции провоспалительных цитокинов [27]. В другом исследовании у больных с вторичной лимфедемой и в модели лимфедемы у мышей обнаружено повышение экспрессии провоспалительного цитокина IL-6, которое коррелировало с аккумуляцией ЖТ. Однако ингибирование IL-6 вызвало дальнейшее увеличение жирового отложения, что указывает на то, что повышенный уровень данного цитокина являлся не причиной, а следствием активации адипогенеза [28]. Показано, что жидкость из лимфедематозной ЖТ стимулирует дифференцировку преадипоцитов *in vitro* [27]. Транскриптомный анализ мезенхимальных стволовых клеток ЖТ из областей вторичной лимфедемы выявил повышение экспрессии генов, связанных с клеточной пролиферацией и делением, а также усиленную дифференцировку этих клеток в адипоциты [29]. В экспериментах с удалением лимфоузлов у мышей показано, что повреждение ЛС и лимфостаз быстро активируют адипоциты и усиливают гены дифференцировки ЖТ, включая ССАТ/энхансер-связывающий белок α , а также рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ (PPAR γ) [30, 31]. Расшифровка молекулярных механизмов адипогенеза при лимфедеме — задача дальнейших исследований.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНЬЮ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Взаимодействия между ЛС и ЖТ, наблюдаемые при лимфедеме, в определенной степени реализуются и при ожирении. Более полувека назад ожирение было идентифицировано как фактор риска развития вторичной лимфедемы у онкологических больных [32]. На моделях заболевания у грызунов показано, что ожирение характеризуется замедлением транспорта интерстициальной жидкости, нарушением насосной функции лимфатических коллекторов и перестройками архитектуры лимфатических узлов [33–35]. У мышей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, имеющих дефект гена рецептора лептина (*db/db*), выявлено резкое увеличение проницаемости собирательных лимфатических сосудов [36]. Эти наблюдения согласуются с результатами клинических наблюдений, зафиксировавших снижение клиренса макромолекул из подкожной жировой клетчатки у лиц с ожирением. Интересно, что пероральная нагрузка глюкозой сопровождалась увеличением лимфатического дренажа ЖТ у лиц с нормальной массой тела; данный эффект отсутствовал у тучных пациентов [37]. В недавнем исследовании с лимфосцинтиграфией и забором интерстициальной жидкости показано, что ухудшение лимфатического дренажа подкожной ЖТ у женщин в пременопаузе ассоциировано со снижением чувствительности подкожных адипоцитов к адренергическим стимулам и со снижением липолиза [38]. Ультраструктурные изменения эндотелиоцитов лимфатических сосудов подкожной ЖТ, косвенно свидетельствующие о нарушении микроциркуляции и лимфатического дренажа,

выявлены у лиц с ожирением и сахарным диабетом 2 типа [39].

Снижение дренажно-транспортной функции ЛС при ожирении может возникать вследствие изменения состава межклеточной жидкости. Увеличение концентрации длинноцепочечных жирных кислот приводит к снижению экспрессии VEGFR-3 в лимфатических эндотелиальных клетках и активирует их апоптоз [35]. Другим эффектом жирных кислот является повышение проницаемости лимфатических эндотелиальных клеток [40]. Изменение продукции адипокинов также может влиять на ЛС. Один из наиболее характерных признаков дисфункции ЖТ при ожирении — снижение продукции адипонектина. Известно, что адипонектин повышает продукцию оксида азота в эндотелии кровеносных сосудов путем AMPK-зависимой активации эндотелиальной NO-синтазы [41]. Сходный эффект адипонектина описан и в эндотелии лимфатических сосудов. В модели лимфедемы у мышей с нокаутированным геном адипонектина показано, что данный гормон регулирует дифференцировку и повышает выживаемость эндотелиоцитов; дефицит адипонектина снижает лимфангиогенез и усиливает развитие лимфедемы [42].

В настоящее время установлено, что нарушение лимфатического дренажа при ожирении тесно связано с развитием латентного (низкоинтенсивного) воспаления ЖТ. Корреляция между массой ЖТ с уровнем циркулирующих маркеров воспаления была показана в общепопуляционных исследованиях [43, 44], а также у больных сахарным диабетом 2 типа [45, 46]. В настоящее время хроническое воспаление ЖТ рассматривается как важный механизм в развитии инсулинорезистентности. Морфологическим признаком воспаления ЖТ является аккумуляция мононуклеарных лейкоцитов (макрофагов и Т-лимфоцитов) в интерстиции [47, 48]. Показано, что воспалительная инфильтрация ЖТ при ожирении развивается вокруг лимфатических сосудов и сопровождается изменением экспрессии генов рецепторов воспалительных медиаторов в лимфатических эндотелиальных клетках [35, 49]. Стимулом к провоспалительной активации эндотелиоцитов может быть стаз лимфы и/или изменение синтетической функции адипоцитов. Так, показано, что высокие концентрации лептина увеличивают синтез IL-6 в лимфатических эндотелиоцитах [50]. Показано, что провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1 β , особенно интерферон- γ) повышают проницаемость эндотелия лимфатических сосудов [51]. Последняя, как уже отмечалось, играет важную роль в обеспечении иммунорегуляторной функции ЖТ [16].

Увеличение продукции воспалительных медиаторов и нарушение трафика воспалительных клеток в условиях воспаления ЖТ могут вызывать дальнейшее нарушение дренажно-насосной функции ЛС. В экспериментах на мышах с алиментарным ожирением уменьшение перилимфатической воспалительной инфильтрации на фоне введения mTOR-ингибитора такролимуса сопровождалось повышением плотности и увеличением насосной функции лимфатических сосудов в ЖТ, а также улучшением клиренса интерстициальной жидкости [49]. Представленные данные свидетельствуют о тесных взаимосвязях между нарушениями метаболической и регуляторной функций адипоцитов и дренажно-транспортной функции

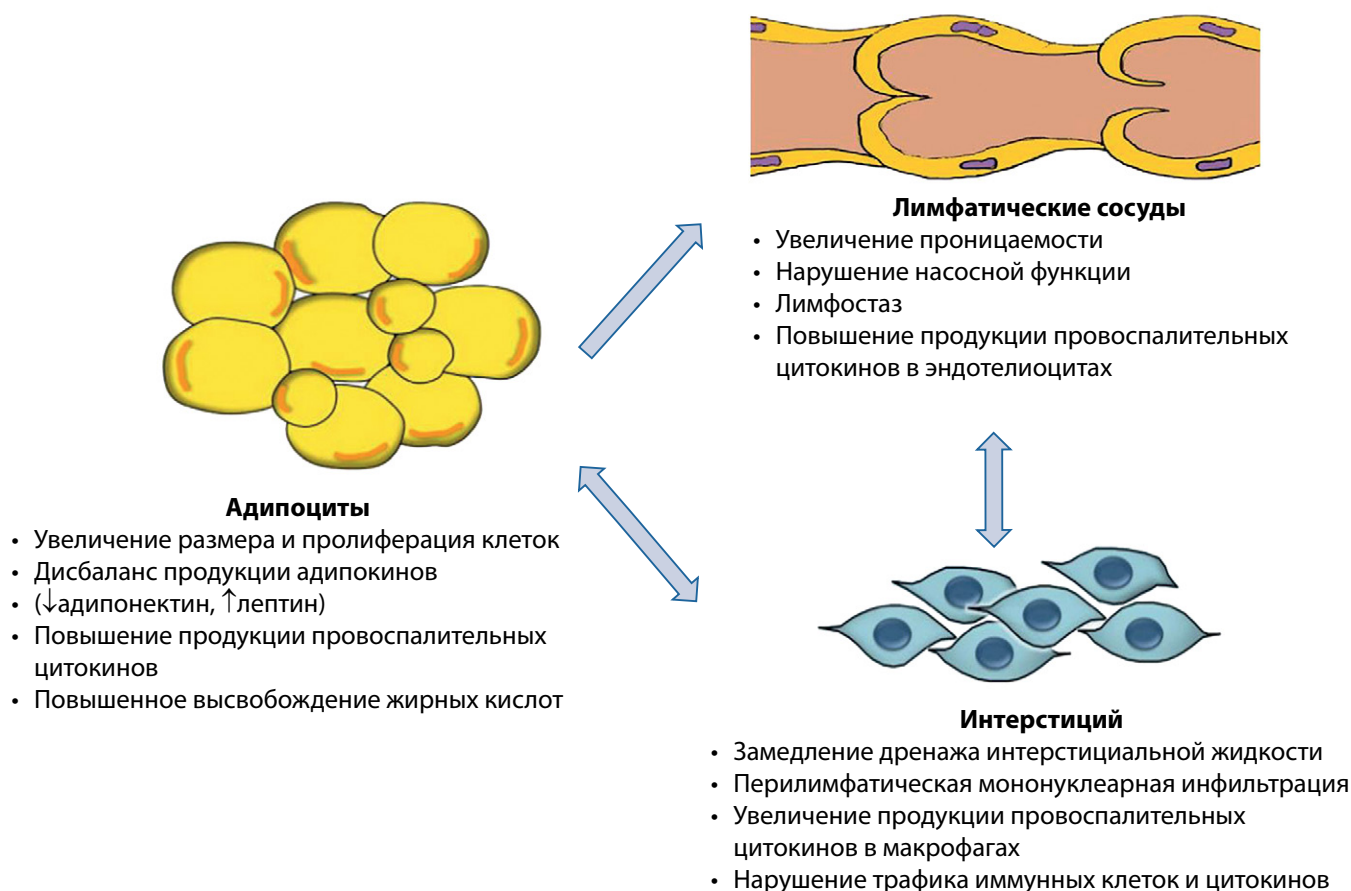


Рисунок 3. Взаимосвязи между адипоцитами, лимфатическими сосудами и интерстицием жировой ткани при ожирении.

ЛС при ожирении, который можно представить как порочный круг (рис. 3). Одним из механизмов, способных «разорвать» этот круг, могла бы стать активация лимфангиогенеза. Как уже отмечалось, новообразование лимфатических сосудов сопровождается многими воспалительными и репаративными процессами. Имеются данные, что численная и объемная плотность лимфатических сосудов в подкожной ЖТ у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением повышена в сравнении с лицами без диабета и ожирения [39], что не исключает активацию лимфангиогенеза. Можно предполагать, что стимулятором новообразования лимфатических сосудов при ожирении являются макрофаги и Т-лимфоциты, аккумулирующиеся в ЖТ. Иммунные клетки способны индуцировать лимфангиогенез посредством секреции ангиогенных факторов роста и провоспалительных цитокинов (VEGF-C, VEGF-D, TNF- α , ангиопоэтин-2, IL-1 β , IL-18 и др.) [52]. Известно, что стимуляция лимфангиогенеза может как стимулировать, так и тормозить воспалительный ответ [53]. В связи с этим представляют несомненный интерес результаты недавних исследований, выполненных на мышах с изолированной гиперэкспрессией лимфотропного фактора VEGF-D в ЖТ. Развитие ожирения у этих животных сопровождалось формированием новых лимфатических сосудов, уменьшением макрофагальной инфильтрации ЖТ и улучшением метаболизма глюкозы [54, 55].

Перспективным направлением исследований является изучение роли мезентериальной ЛС в развитии ожирения и связанных с ним расстройств. Уменьшение диаметра и нарушение сократимости мезентериаль-

ных собирающих лимфатических сосудов наблюдалось в модели метаболического синдрома у крыс, вызванного диетой с высоким содержанием фруктозы [56]. В экспериментах на мышах установлено, что нарушение формирования «млечных» лимфатических сосудов, осуществляющих транспорт хиломикронов из кишечника, с помощью «выключения» генов VEGF-C или дельта-подобного Notch лиганда-4 (DLL-4) препятствует всасыванию жиров и развитию алиментарного ожирения [57, 58]. Другими таргетными молекулами оказались нейропин-1 и VEGFR-1 — рецепторы VEGF-A. Нокаутирование генов этих молекул нарушало функцию «молниеобразных» контактов между эндотелиоцитами лимфатических сосудов, что также приводило к мальабсорбции хиломикронов и «защищало» животных от ожирения [12]. В свою очередь, делеция гена-транспортера жирных кислот CD36/FAT дестабилизировала «пуговичные» межклеточные соединения между эндотелиоцитами, тормозила окисление жирных кислот, сигналинг VEGF-C и лимфангиогенез. В условиях *in vivo* это повышало проницаемость «млечных» сосудов, отходящих от кишечника, что вызывало «утечку» богатой хиломикронами лимфы, воспаление висцеральной ЖТ и развитие ожирения [59].

Предполагают, что иммунные клетки мезентериальной ЖТ могут играть важную роль в иммунном ответе на антигены, поступающие с лимфой от кишечника [16]. Как известно, одним из источников таких антигенов является кишечный микробиом. В последние годы накапливается все больше данных о том, что иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении связаны с особенностями

кишечной микробиоты [47, 48]. Роль взаимодействий между мезентериальной ЛС и ЖТ в реализации эффектов кишечной микробиоты при ожирении — перспективное направление для будущих исследований.

Мезентериальная ЛС может играть важную роль в осложненном течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у лиц с ожирением. Выдвинута гипотеза «лимфатико-легочной оси», согласно которой вызванное SARS-CoV2 увеличение кишечной проницаемости с повышенной транслокацией кишечной микробиоты и связанных с ней молекул (microbial-associated molecular patterns) у лиц с висцеральным ожирением приводит к резкому усилению воспалительного ответа мезентериальной ЖТ. В адипоцитах и макрофагах при этом синтезируется большое количество провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α и др.), которые, поступая через ЛС в общую циркуляцию и достигая легких, включаются в формирование «цитокинового шторма» и респираторного дистресс-синдрома [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение взаимосвязей между ЛС и ЖТ можно считать новым и перспективным научным направлением. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что ЛС участвует в реализации метаболической, эндокринной и иммунорегуляторной функции ЖТ. С другой стороны, адипоциты, а также стволовые клетки ЖТ вовлечены в регуляцию ремоделирования сети лимфатических сосудов. Кооперации между адипоцитами и эндотелиоцитами лимфатических сосудов играют важную роль при лимфедеме и ожирении. Данные патологические состояния, будучи изначально различными по своей этиологии, имеют много общего в патогенезе. Выраженные стадии лимфедемы характеризуются аккумуляцией ЖТ, а ожирение — нарушением функций ЛС.

Связующим патогенетическим звеном в обоих случаях выступает воспаление. В будущих исследованиях предстоит определить особенности строения и функции лимфатического русла в висцеральной и подкожной, белой, бурой и бежевой ЖТ, выявить ключевые молекулы в межклеточных кооперациях между адипоцитами и лимфатическим эндотелием. Среди актуальных задач — идентификация молекулярных механизмов и сигнальных путей, определяющих ремоделирование ЖТ и ее лимфатической сети при лимфедеме и ожирении. Углубление знаний о взаимодействиях между ЛС и ЖТ, вероятно, позволит найти новые подходы к лечению этих социально значимых заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет средств государственного задания НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН.

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

Участие авторов. Климентов В.В. — концепция и дизайн исследования, поиск и анализ литературных данных, написание текста; Булумаева Д.М. — поиск и анализ литературных данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают признательность к.м.н., ст.н.с. НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН О.Н. Фазуллиной за предоставление данных двухэнергетической денситометрии.

Этические принципы. Проведение морфологических исследований жировой ткани было одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 88 от 22.11.2012). Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. *Лимфология*. — Новосибирск: Манускрипт; 2012. [Konenkov VI, Borodin Yul, Lyubarsky MS. *Lymphology*. Novosibirsk: Manuscript; 2012 (In Russ.)].
2. Escobedo N, Oliver G. The Lymphatic Vasculature: Its Role in Adipose Metabolism and Obesity. *Cell Metab*. 2017;3;26(4):598-609. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.020>.
3. Bernier-Latmani, J, Petrova TV. Intestinal lymphatic vasculature: structure, mechanisms and functions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(9):510-526.
4. Azhar SH, Lim HY, Tan BK, Angeli V. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. *Front Physiol*. 2020;11:137. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00137>.
5. Болезни жировой ткани / Под ред. И.И. Дедова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Diseases of adipose tissue. Ed. I.I. Dedov. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
6. Baluk P, Fuxe J, Hashizume H, et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *J Exp Med*. 2007;204:2349-2362. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20062596>.
7. Redondo, P, Gubert, F, Zaverucha-do-Valle C, et al. Lymphatic vessels in human adipose tissue. *Cell Tissue Res*. 2020;379:511-520. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03108-5>.
8. Mortimer PS, Simmonds R, Rezvani M, et al. The measurement of skin lymph flow by isotope clearance—reliability, reproducibility, injection dynamics, and the effect of massage. *J Invest Dermatol*. 1990;95(6):677-682. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12514347>.
9. Semo J, Nicenboim J, Yaniv K. Development of the lymphatic system: new questions and paradigms. *Development*. 2016;143(6):924-935. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.132431>.
10. Choi I, Lee S, Hong YK. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a006445. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006445>.
11. Abouelkheir GR, Upchurch BD, Rutkowski JM. Lymphangiogenesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflammation's fire? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(8):884-895. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370217697385>.
12. Sáinz-Jaspeado M, Claesson-Welsh L. Cytokines regulating lymphangiogenesis. *Curr Opin Immunol*. 2018;53:58-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.04.003>.
13. Vaahomeri K, Karaman S, Mäkinen T, Alitalo K. Lymphangiogenesis guidance by paracrine and pericellular factors. *Genes Dev*. 2017;31(16):1615-1634. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.303776.117>.
14. Zhang F, Zarkada G, Han J, et al. Lacteal junction zipper protects against diet-induced obesity. *Science*. 2018;361(6402):599-603. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aap9331>.
15. Miller NE, Michel CC, Nanjee MN, et al. Secretion of adipokines by human adipose tissue in vivo: partitioning between capillary and lymphatic transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(4):659-667. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00058.2011>.
16. Kuan EL, Ivanov S, Bridenbaugh EA, et al. Collecting lymphatic vessel permeability facilitates adipose tissue inflammation and distribution of antigen to lymph node-homing adipose tissue dendritic cells. *J Immunol*. 2015;194(11):5200-5210. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500221>.

17. Becker J, Schwach S, Zelent C, et al. Transcriptome Analysis of Hypoxic Lymphatic Endothelial Cells Indicates Their Potential to Contribute to Extracellular Matrix Rearrangement. *Cells*. 2021;10(5):1008. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10051008>.
18. Wang Y, Simons M. Flow-regulated lymphatic vasculature development and signaling. *Vasc Cell*. 2014;6:14. doi: <https://doi.org/10.1186/2045-824X-6-14>.
19. Saijo H, Suzuki K, Yoshimoto H, et al. Paracrine Effects of Adipose-Derived Stem Cells Promote Lymphangiogenesis in Irradiated Lymphatic Endothelial Cells. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(6):1189e-1200e. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005669>.
20. Strassburg S, Torio-Padron N, Finkenzeller G, et al. Adipose-Derived Stem Cells Support Lymphangiogenic Parameters In Vitro. *J Cell Biochem*. 2016;117(11):2620-2629. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.25557>.
21. Sun Y, Lu B, Deng J, et al. IL-7 enhances the differentiation of adipose-derived stem cells toward lymphatic endothelial cells through AKT signaling. *Cell Biol Int*. 2019;43(4):394-401. doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.11093>.
22. Brayton KM, Hirsch AT, O'Brien PJ, et al. Lymphedema prevalence and treatment benefits in cancer: impact of a therapeutic intervention on health outcomes and costs. *PLoS One*. 2014;9(12):e114597. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114597>.
23. Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. *Nat Genet*. 2005;37(10):1072-81. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1642>.
24. Hoffner M, Peterson P, Månsson S, Brorson H. Lymphedema Leads to Fat Deposition in Muscle and Decreased Muscle/Water Volume After Liposuction: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(2):174-181. doi: <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0042>.
25. Avraham T, Zampell JC, Yan A. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *FASEB J*. 2013;27(3):1114-1126. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.12-222695>.
26. Cuadrado GA, de Andrade MFC, Ariga SK, et al. Inflammation Precedes Fat Deposition in an Experimental Model of Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2021;19(2):116-125. doi: <https://doi.org/10.1089/lrb.2020.0061>.
27. Koc M, Wald M, Varaliova Z, et al. Lymphedema alters lipolytic, lipogenic, immune and angiogenic properties of adipose tissue: a hypothesis-generating study in breast cancer survivors. *Sci Rep*. 2021;11(1):8171. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87494-3>.
28. Cuzzzone DA, Weitman ES, Albano NJ. IL-6 regulates adipose deposition and homeostasis in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(10):1426-H1434. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01019.2013>.
29. Xiang Q, Xu F, Li Y, et al. Transcriptome analysis and functional identification of adipose-derived mesenchymal stem cells in secondary lymphedema. *Gland Surg*. 2020;9(2):558-574. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2020.02.09>.
30. Zampell JC, Aschen S, Weitman ES, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(4):825-834. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182450b2d>.
31. Aschen S, Zampell JC, Elhadad S, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part II. Expression of adipose differentiation genes. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(4):838-847. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182450b47>.
32. Treves N. An evaluation of the etiological factors of lymphedema following radical mastectomy; an analysis of 1,007 cases. *Cancer*. 1957;10(3):444-59. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195705/06\)10:3<444::aid-cnrc2820100306>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195705/06)10:3<444::aid-cnrc2820100306>3.0.co;2-7).
33. Weitman ES, Aschen SZ, Farias-Eisner G, et al. Obesity impairs lymphatic fluid transport and dendritic cell migration to lymph nodes. *PLoS One*. 2013;8(8):e70703. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070703>.
34. Blum KS, Karaman S, Proulx ST. Chronic high-fat diet impairs collecting lymphatic vessel function in mice. *PLoS One*. 2014;9(4):94713. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094713>.
35. García Norez, GD, Cuzzzone DA, Albano NJ, et al. Obesity but not high-fat diet impairs lymphatic function. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(10):1582-1590. doi: [10.1038/ijo.2016.96](https://doi.org/10.1038/ijo.2016.96).
36. Scallan JP, Hill MA, Davis MJ. Lymphatic vascular integrity is disrupted in type 2 diabetes due to impaired nitric oxide signalling. *Cardiovasc Res*. 2015;107(1):89-97. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv117>.
37. Arngren N, Simonsen L, Holst JJ, Bülow J. Reduced adipose tissue lymphatic drainage of macromolecules in obese subjects: a possible link between obesity and local tissue inflammation? *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):748-750. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.98>.
38. Varaliova Z, Vlasak R, Cizkova T, et al. Lymphatic drainage affects lipolytic activity of femoral adipose tissue in women. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(9):1974-1978. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0559-x>.
39. 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>.
40. Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, et al. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes*. 2013;62(6):1970-1980. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0604>.
41. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>.
42. Shimizu Y, Shibata R, Ishii M. Adiponectin-mediated modulation of lymphatic vessel formation and lymphedema. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(5):e000438. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000438>.
43. Pettersson-Pablo P, Nilsson TK, Breimer LH, Hurtig-Wennlöf A. Body fat percentage is more strongly associated with biomarkers of low-grade inflammation than traditional cardiometabolic risk factors in healthy young adults — the Lifestyle, Biomarkers, and Atherosclerosis study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(3):182-187. doi: <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1576219>.
44. Klevebro S, Björkander S, Ekström S, et al. Inflammation-related plasma protein levels and association with adiposity measurements in young adults. *Sci Rep*. 2021;11(1):11391. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90843-x>.
45. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н., и др. Белки острой фазы и адипоцитокينات в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с композиционным составом тела и колебаниями гликемии // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №10. — С. 35-41. [Klimontov VV, Tian NV, Fazullina ON et al. Acute-phase serum proteins and adipocytokines in women with type 2 diabetes mellitus: Relationships with body composition and blood glucose fluctuations. *Ter Arkh*. 2016;88(10):35-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881035-41>.
46. Klimontov VV, Bulumbaeva DM, Fazullina ON, et al. Circulating Wnt1-inducible signaling pathway protein-1 (WISP-1/CCN4) is a novel biomarker of adiposity in subjects with type 2 diabetes. *J Cell Commun Signal*. 2020;14(1):101-109. doi: <https://doi.org/10.1007/s12079-019-00536-4>.
47. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №4. — С. 3-17. [Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
48. Воротников А.В., Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Латентное воспаление и нарушение обновления жировых депо как механизм развития резистентности к инсулину при ожирении (Обзор) // *Биохимия*. — 2019. — Т. 84. — №11. — С. 1649-1667. [Vorotnikov AV, Stafeyev IS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. Latent Inflammation and Defect in Adipocyte Renewal as a Mechanism of Obesity-Associated Insulin Resistance. *Biochemistry (Mosc)*. (In Russ.)]. 2019;84(11):1329-1345. doi: <https://doi.org/10.1134/S000629791910099>.
49. Torrisi JS, Hespe GE, Cuzzzone DA. Inhibition of Inflammation and iNOS Improves Lymphatic Function in Obesity. *Sci Rep*. 2016;6:19817. doi: <https://doi.org/10.1038/srep19817>.
50. Sato A, Kamekura R, Kawata K, et al. Novel mechanisms of compromised lymphatic endothelial cell homeostasis in obesity: the role of leptin in lymphatic endothelial cell tube formation and proliferation. *PLoS One*. 2016;11:e0158408. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158408>.

51. Cromer WE, Zawieja SD, Tharakan B, et al. The effects of inflammatory cytokines on lymphatic endothelial barrier function. *Angiogenesis*. 2014;17(2):395-406. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9393-2>.
52. Corliss BA, Azimi MS, Munson JM, et al. Macrophages: An Inflammatory Link Between Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Microcirculation*. 2016;23(2):95-121. doi: <https://doi.org/10.1111/micc.12259>.
53. Kim H, Kataru RP, Koh GY. Inflammation-associated lymphangiogenesis: a double-edged sword? *J Clin Invest*. 2014;124(3):936-942. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI71607>.
54. Chakraborty A, Barajas S, Lammoglia GM, et al. Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D) Overexpression and Lymphatic Expansion in Murine Adipose Tissue Improves Metabolism in Obesity. *Am J Pathol*. 2019;189(4):924-939. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.12.008>.
55. Chakraborty A, Scogin CK, Rizwan KK, et al. Characterizing Lymphangiogenesis and Concurrent Inflammation in Adipose Tissue in Response to VEGF-D. *Front Physiol*. 2020;11:363. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00363>.
56. Zawieja SD, Wang W, Wu X, et al. Impairments in the intrinsic contractility of mesenteric collecting lymphatics in a rat model of metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(3):H643-H653. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00606.2011>.
57. Nurmi H, Saharinen P, Zarkada G, et al. VEGF-C is required for intestinal lymphatic vessel maintenance and lipid absorption. *EMBO Mol Med*. 2015;7(11):1418-1425. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201505731>.
58. Bernier-Latmani J, Cisarovsky C, Demir CS, et al. DLL4 promotes continuous adult intestinal lacteal regeneration and dietary fat transport. *J Clin Invest*. 2015;125(12):4572-4586. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI82045>.
59. Cifarelli V, Appak-Baskoy S, Peche VS, et al. Visceral obesity and insulin resistance associate with CD36 deletion in lymphatic endothelial cells. *Nat Commun*. 2021;12(1):3350. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23808-3>.
60. Uzzan M, Corcos O, Martin JC, et al. Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics — Lung axis hypothesis. *Med Hypotheses*. 2020;144:110023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110023>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [Timakov street, 630060, Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Булумбаева Динара Мухтаровна [Dinara M. Bulumbaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3774-026X>; eLibrary SPIN: 1153-7622; e-mail: dinar.ka@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Булумбаева Д.М. Лимфатическая система и жировая ткань: коммуникации в норме и патологии // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 336-344. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12776>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Bulumbaeva DM. Lymphatic system and adipose tissue: Crosstalk in health and disease. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):336-344. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12776>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)»



© Н.Г. Мокрышева¹, Г.А. Мельниченко^{1,2}, Л.В. Адамян³, Е.А. Трошина¹, Н.В. Молашенко^{1*}, А.И. Сазонова¹, Е.В. Уварова^{2,4}, Р.М. Есаян⁴, Е.Н. Андреева¹, Ж.А. Ужегова¹, М.А. Карева¹, Н.Ю. Калинин¹, Б.М. Шифман¹, В.В. Фадеев², Е.В. Бирюкова³, М.Б. Анциферов⁵, Л.А. Суплотова⁶, Т.П. Киселева⁷, М.И. Ярмолинская^{8,9}, Л.В. Сутурина¹⁰

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

³Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁴Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

⁵Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁶Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

⁷Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁸Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Россия, Санкт-Петербург

⁹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

¹⁰Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. В свою очередь, ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на неклассическую и классические (вирильная и сольтерная) формы. Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:14000 до 1:18000 живых новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ распространенность заболевания в отдельных регионах составляет от 1:5000 до 1:12000, в целом по стране — 1:9638 живых новорожденных. Неклассическая форма ВДКН встречается чаще — от 1:500 до 1:1000 среди общей популяции. На втором месте находится гипертоническая форма ВДКН — дефицит 11 β -гидроксилазы, которая встречается по данным литературы примерно у 1 на 100000 новорожденных.

Настоящие клинические рекомендации составлены профессиональным сообществом узких специалистов, одобрены экспертным советом Министерства здравоохранения РФ и являются обновлением предыдущей версии, опубликованной в 2016 году. В основу клинических рекомендаций положены систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи, а также научные работы по данной проблематике в Российской Федерации и других странах. Целью данного документа является предоставление клиницистам максимально современных основанных на принципах доказательной медицины рекомендаций по диагностике и лечению врожденной дисфункции коры надпочечников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: надпочечниковая гиперплазия; врожденная дисфункция коры надпочечников; дефицит 21-гидроксилазы; гиперкортицизм; глюкокортикоиды; клинические рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RUSSIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES «CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA»

© Natalia G. Mokrysheva¹, Galina A. Melnichenko^{1,2}, Leila V. Adamyan³, Ekaterina A. Troshina¹, Natalya V. Molashenko^{1*}, Anna I. Sazonova¹, Elena V. Uvarova^{2,4}, Roza M. Esayan⁴, Elena N. Andreeva¹, Zhanna A. Uzhegova¹, Maria A. Kareva¹, Nataliya Yu. Kalinchenko¹, Boris M. Shifman¹, Valentin V. Fadeev², Elena V. Biryukova³, Mikhail B. Antsiferov⁵, Liudmila A. Suplotova⁶, Tatiana P. Kiseleva⁷, Maria I. Yarmolinskaya^{8,9}, Larisa V. Suturina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

⁵Endocrinology Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁶Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

⁷Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁸D.O. Ott Scientific and Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after, St. Petersburg, Russia

⁹I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia

¹⁰Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive diseases characterized by a defect in one of the enzymes or transport proteins involved in the cortisol synthesis in the adrenal cortex. The most common form of CAH, which occurs in more than 90% of cases, is a 21-hydroxylase enzyme deficiency. The latter is subdivided into nonclassical and classic (salt-losing and virilizing) forms. The prevalence of classic forms of 21-hydroxylase deficiency ranges from 1: 14,000 to 1: 18,000 live births worldwide. According to the data of neonatal screening in the Russian Federation, the prevalence of the disease in some regions ranges from 1: 5000 to 1: 12000, in the country as a whole - 1: 9638 live newborns. The non-classical form of CAH occurs more often - from 1: 500 to 1: 1000 among the general population. In second place is the hypertensive form of CAH - a deficiency of 11 β -hydroxylase, which, according to the literature, occurs in about 1 per 100,000 newborns. These clinical guidelines were compiled by a professional community of narrow specialists, approved by the expert council of the Ministry of Health of the Russian Federation, and updated the previous version published in 2016. The clinical guidelines are based on systematic reviews, meta-analyses and original articles, and scientific work on this issue in the Russian Federation and other countries. The purpose of this document is to provide clinicians with the most up-to-date, evidence-based guidelines for the CAH diagnosis and treatment.

KEYWORDS: adrenal hyperplasia; congenital, 21-hydroxylase deficiency; hypercorticism; glucocorticoids; Clinical Practice Guidelines

*Corresponding author.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17OHP	— 17-гидроксипрогестерон
HLA-комплекс	— Human Leucocyte Antigens (система генов тканевой совместимости человека)
TART	— Testicular Adrenal Rest Tumors (образования в яичках из остаточной надпочечниковой ткани)
АГ	— Артериальная гипертензия
АКТГ	— Адrenокортикотропный гормон
АРП	— Рениновая активность плазмы крови
ВДКН	— Врожденная дисфункция коры надпочечников
ГК	— Глюкокортикоиды
ГФ ВДКН	— Гипертоническая форма ВДКН
ДОК	— Дезоксикортикостерон
ЖКТ	— Желудочно-кишечный тракт
ИМТ	— Индекс массы тела
КОК	— Комбинированные оральные контрацептивы
ЛПВП	— Липопротеиды высокой плотности
МК	— Минералокортикоиды
нВДКН	— Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников
НПО	— Наружные половые органы
НТГ	— Нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	— Оральный глюкозотолерантный тест
ОХС	— Общий холестерин
СД	— Сахарный диабет

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Секвенирование - определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК или последовательности аминокислот в молекуле белка.

Компаунд-гетерозиготность - состояние организма, при котором один и тот же локус на гомологичных хромосомах представлен разными мутантными аллелями.

Мутация (патогенный вариант) - изменение в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном):

- со сдвигом рамки - приводящая к нарушению нормального отсчета кодирующих триплетов (делеции или вставки участков молекулы ДНК, размеры которых не кратны трем основаниям); обычно приводит к изменению аминокислотной последовательности белка;
- сплайсинговая - затрагивающая сайт сплайсинга и приводящая к неправильному вырезанию интрона либо к удалению из молекулы РНК информационно значимой экзонной последовательности.

Неонатальный скрининг на 17OHP - позволяет диагностировать классические формы дефицита 21-гидроксилазы. На втором этапе скрининга (ретестирование) предпочтительно определение мультистероидного спектра методом тандемной масс-спектрометрии.

В РФ неонатальный скрининг на выявление дефицита 21-гидроксилазы проводится согласно приказу Минздрава от 22.03.2006 N 185. Скрининг начинается в родильном доме: у каждого новорожденного берется несколько капель крови на специальный тест-бланк, который направляется в специализированную лабораторию для проведения исследования. У доношенных детей кровь для исследования берут на 4 день жизни, у недоношенных — на 7 день жизни. Используются разные пороговые уровни 17OHP в зависимости от массы тела при рождении, которые определены для каждой лаборатории. Сведения о положительном результате скрининга сообщаются в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего происходит повторный забор крови для ретестирования.

Интроитопластика - формирование преддверия входа во влагалище.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников.

1.2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Причиной развития любой формы ВДКН являются патогенные варианты генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола.

ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена патогенными вариантами в гене *CYP21* (*CYP21A2*), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Описано более 200 патогенных вариантов *CYP21A2*. Большинство (75-80%) из них приходится на точечные микроконверсии между геном *CYP21* и гомологичным ему псевдогеном *CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*), в то время как всего 20-25% приходится на крупные мутации – делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют более редкие спорадические патогенные варианты.

В большинстве случаев дефицита 21-гидроксилазы отмечается наличие фенотип-генотипической корреляции. Так патогенные варианты, сопровождающиеся сохранением более 5% активности фермента, приводят к неклассической форме заболевания; крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0-2% – к классическим формам. Однако необходимо помнить, что одни и те же патогенные варианты могут приводить к разным фенотипическим проявлениям (табл. 1) [1,2,3,4].

Таблица 1. Фенотипическая корреляция наиболее частых патогенных вариантов гена *CYP21* при различных формах ВДКН.

Сольтерьяющая форма	Вирильная форма	Неклассическая форма
- <i>E3del</i>	- <i>P453S</i>	- <i>V281L</i>
- <i>I2spl</i>	- <i>P30L</i>	- <i>P30L</i>
<i>I172N</i>	- <i>I172N</i>	<i>P453S</i>
- <i>R356W</i>		<i>P105L</i>
- <i>Q318X</i>		<i>R339H</i>
- Кластер <i>E6</i>		<i>V304M</i>
- <i>V237E</i>		<i>G375S</i>

В случае компаунд-гетерозиготных состояний клиническая картина определяется более «легким» патогенным вариантом. В отличие от детского возраста, у взрослых несколько более высока чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те патогенные варианты, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтерьяющей формы, у взрослых могут проявляться в виде простой вирильной формы (табл. 2).

Таблица 2. Фенотипические проявления различных генотипов у взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в РФ [4].

Патогенный вариант	Клинические признаки заболевания (%)
<i>I2spl/I2spl</i>	Сольтерьяющая 85% Вирильная 15%
<i>I172N/I172N</i>	Сольтерьяющая 21% Вирильная 78%
<i>E3del/E3del</i>	Сольтерьяющая 100%
<i>R356W/R356W</i>	Сольтерьяющая 100%

Гипертоническая форма ВДКН развивается вследствие патогенных вариантов гена *CYP11B*, локализованном на 8 хромосоме (8q21-q22). В организме человека функционируют 2 изоформы фермента, обладающие 93% идентичностью. 11β-гидроксилаза 1 типа (*CYP11B1*) вырабатывается в пучковой зоне коры надпочечников, отвечает за биосинтез кортизола и регулируется АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Именно дефицит фермента 11β-гидроксилазы 1 типа приводит к развитию гипертонической формы ВДКН. Наиболее частый патогенный вариант в гене *CYP11B1* — *R448H*.

Изолированный дефект второй изоформы 11β-гидроксилазы (альдостерон-синтетазы) к ВДКН не относится.

Нарушение синтеза кортизола вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы ведет к тому, что по механизму отрицательной обратной связи избыток АКТГ стимулирует корковый слой надпочечников, что вызывает ее гиперплазию. При этом из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы (рис. 1а, 1б, 1в). [1,2,4]

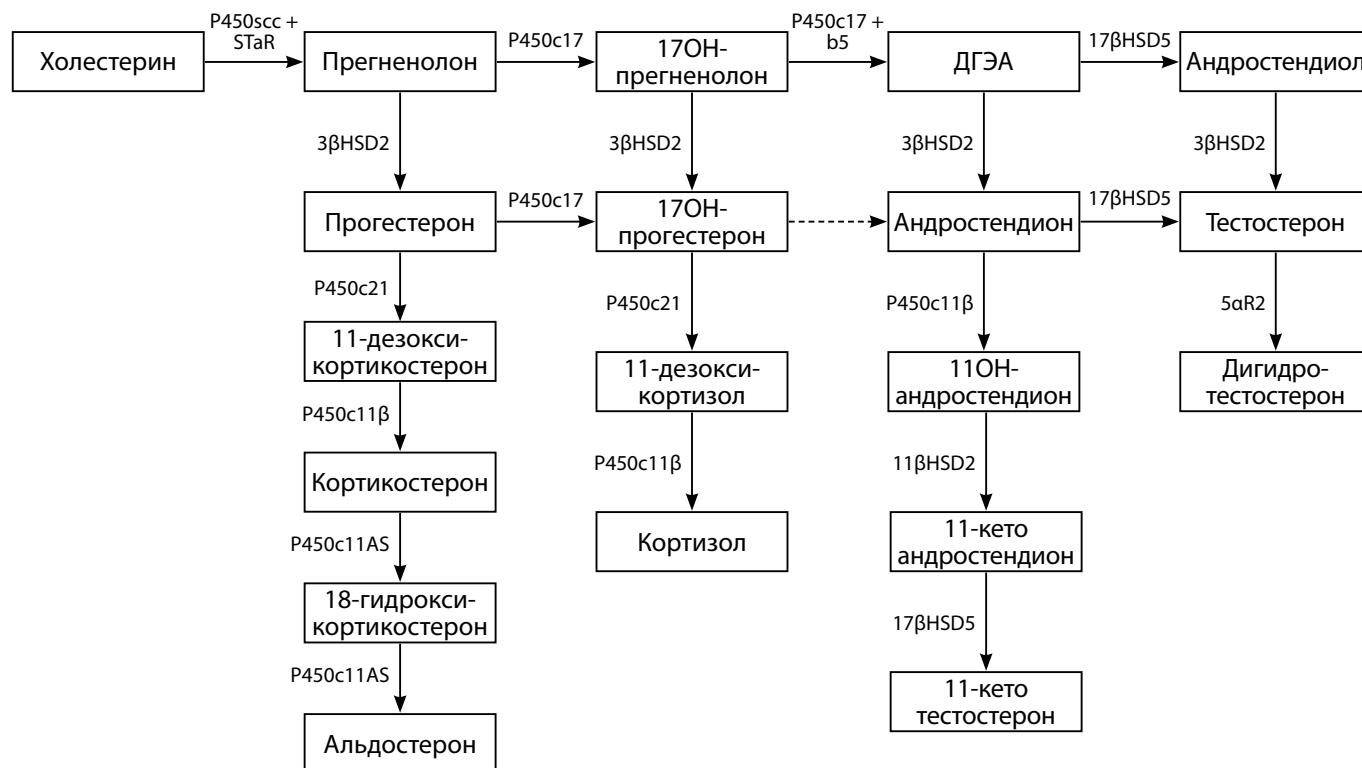
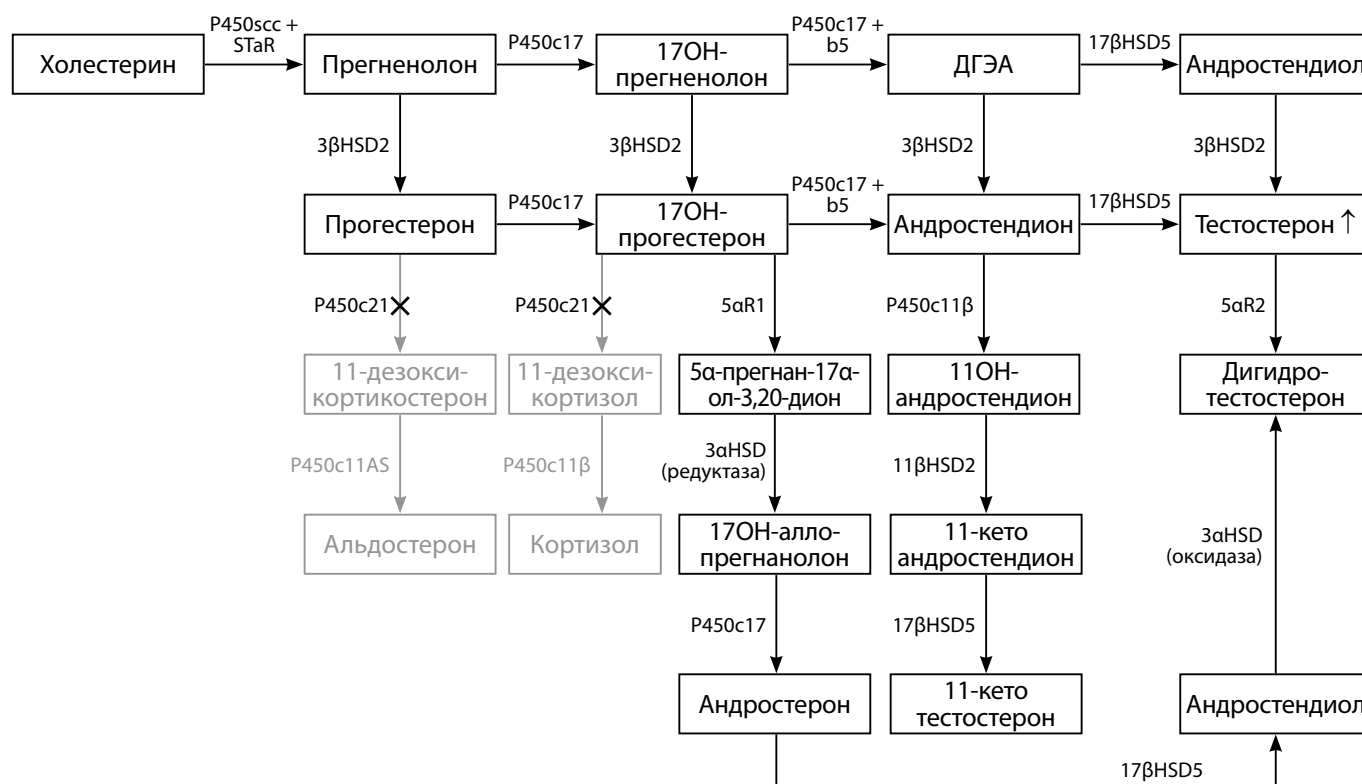


Рисунок 1а. Схема стероидогенеза

Примечания. P450_{scc} (CYP11A1) – 20,22-десмолаза, или «фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина» (scc - от англ. side chain cleavage); StAR – стероидогенный острый регуляторный белок; P450_{c17} (CYP17A1) – 17α-гидроксилаза; P450_{c17} + b5 – 17,20-лиаза (CYP17A1) + cytochrome b5; 3βHSD2 – 3-β-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; 17βHSD5 – 17-β-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 5; P450_{c21} (CYP21A2) – 21-гидроксилаза; P450_{c11β} (CYP11B1) – 11β-гидроксилаза; 11βHSD2 – 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; P450_{c11AS} (CYP11B2) – альдостеронсинтаза; ДГЭА – дегидроэпиандростерон; 5αR2 – 5-α-редуктаза 2.

Рисунок 16. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (P450_{c21}).

Примечания. P450_{scc} (CYP11A1) – 20,22-десмолаза, или «фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина» (scc - от англ. side chain cleavage); StAR – стероидогенный острый регуляторный белок; P450_{c17} (CYP17A1) – 17α-гидроксилаза; P450_{c17} + b5 – 17,20-лиаза (CYP17A1) + cytochrome b5; 3βHSD2 – 3-β-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; 3αHSD – 3-α-гидроксистероиддегидрогеназа; 17βHSD5 – 17-β-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 5; P450_{c21} (CYP21A2) – 21-гидроксилаза; P450_{c11β} (CYP11B1) – 11β-гидроксилаза; 11βHSD2 – 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; P450_{c11AS} (CYP11B2) – альдостеронсинтаза; ДГЭА – дегидроэпиандростерон; 5αR1 – 5-α-редуктаза 1; 5αR2 – 5-α-редуктаза 2.

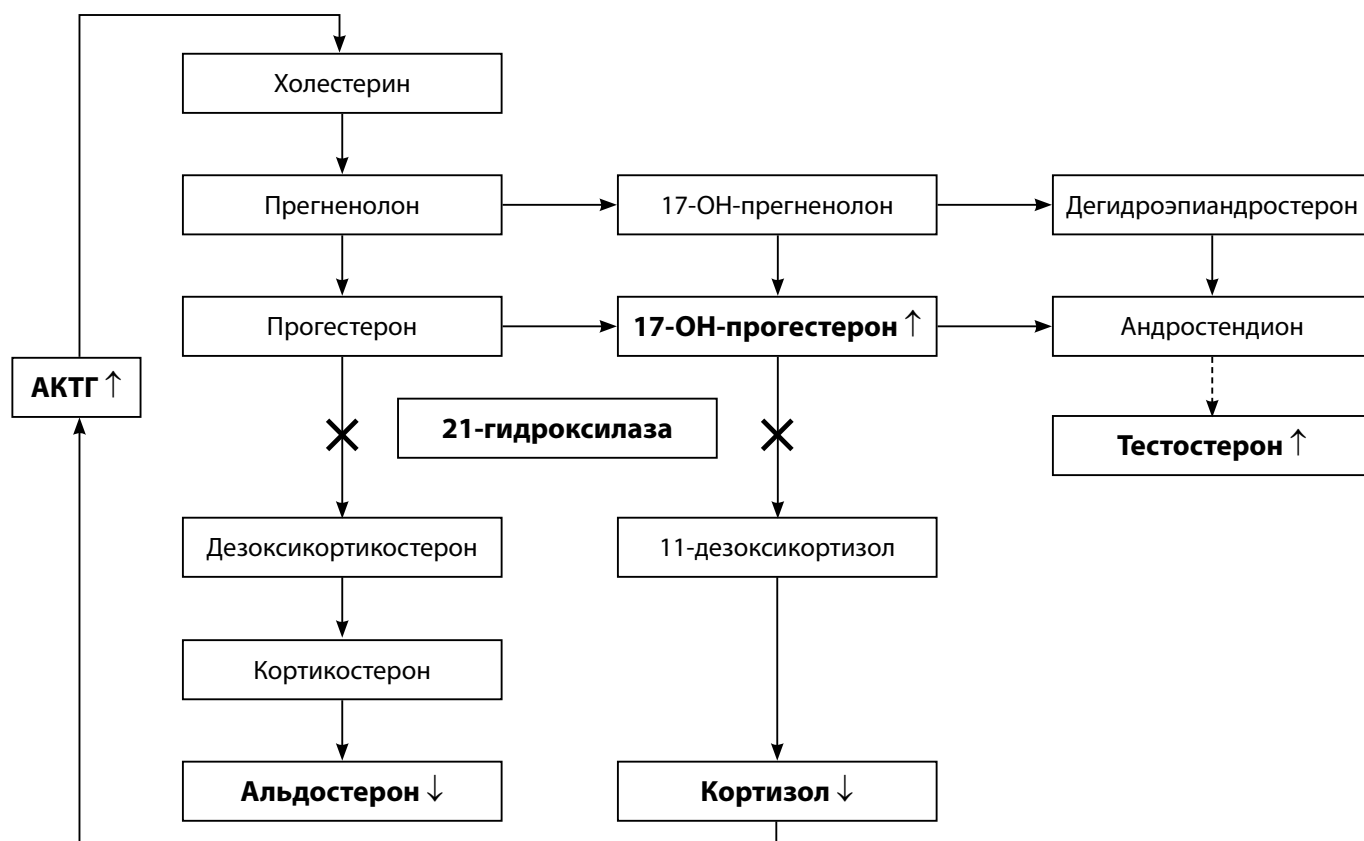


Рисунок 1в. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (в сокращенном виде).

При ГФ ВДКН (дефицит 11 β -гидроксилазы, P450c11 β) патогенез аналогичен дефициту 21-гидроксилазы. Главным отличием является то, что при ГФ блок располагается ниже, при этом нарушается конверсия дезоксикортикостерона (ДОК) в кортикостерон. Именно избыток ДОК, обладающего минералокортикоидной активностью, считается основной причиной повышения артериального давления при ВДКН (рис. 2). Также обсуждается возможная роль 18- гидроксид- и 19-оксид- метаболитов ДОК, которые тоже обладают минералокортикоидными свойствами.

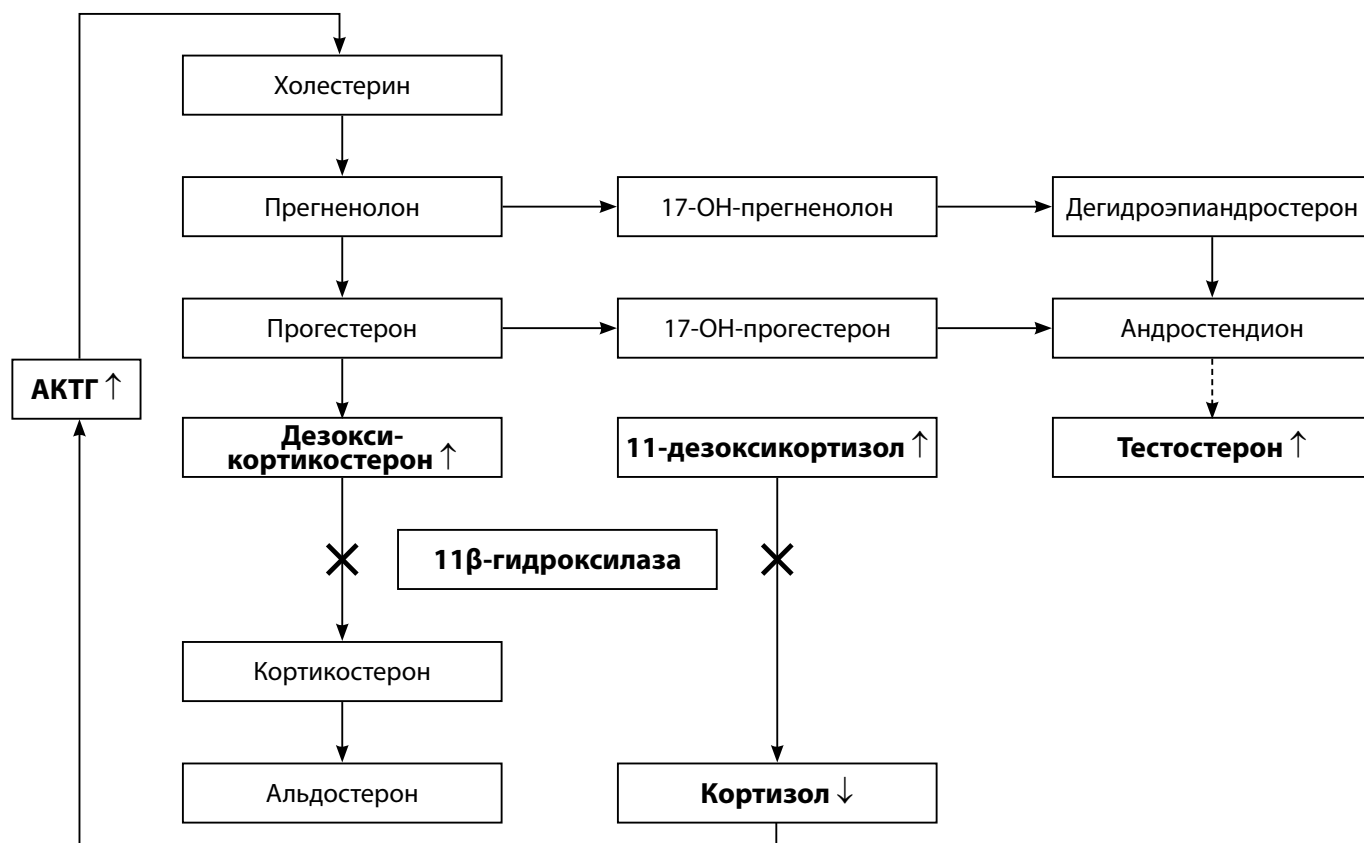


Рисунок 2. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 11 β -гидроксилазы.

1.3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:14000 до 1:18000 живых новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ распространенность заболевания в отдельных регионах составляет от 1:5000 до 1:12000, в целом по стране – 1:9638 живых новорожденных. Неклассическая форма ВДКН встречается чаще – от 1:500 до 1:1000 среди общей популяции, а в некоторых изолированных этнических группах, характеризующихся высоким процентом близкородственных браков (например, евреи Ашкенази), распространенность может достигать до 1:50 до 1:100 [2,3,5].

На втором месте находится гипертоническая форма ВДКН (ГФ ВДКН) — дефицит 11 β -гидроксилазы, которая встречается по данным литературы примерно у 1 на 100000 новорожденных, а среди евреев Марокко – 1 на 5000-7000 новорожденных. В России распространенность ГФ ВДКН не изучена.

Остальные формы описаны лишь в виде отдельных клинических наблюдений и не подлежат систематизации для выработки клинических рекомендаций.

1.4 ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

Адреногенитальные расстройства (E25):

E25.0 - Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов;

E25.8 Другие адреногенитальные нарушения;

E25.9 Адреногенитальное нарушение неуточненное.

1.5 КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина);
- дефицит 20,22-десмолазы;
- дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11 β -гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. В свою очередь, ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на неклассическую и классические (вирильная и сольтерьяющая) формы.

1.6 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Клиническая картина дефицита 21-гидроксилазы складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. В зависимости от степени сохранности активности фермента 21-гидроксилазы выделяют две классические формы ВДКН: сольтерьяющую и вирильную.

При сольтерьяющей форме имеется дефицит как минералокортикоидов, так и глюкокортикоидов. Причем дефицит последних, при отсутствии компенсации, приводит к развитию смертельно-опасного состояния – сольтерьяющего криза, обусловленного снижением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объема циркулирующей крови, артериального давления, развитием выраженного обезвоживания. Наиболее тяжело сольтерьяющие кризы протекают в детском возрасте, с возрастом их частота снижается, однако в стрессовых ситуациях, например, при операциях, травмах, интеркуррентных заболеваниях, они могут осложнить течение заболевания и у взрослых.

При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении.

При неклассической форме заболевания ведущими жалобами пациенток являются избыточное оволосение, нарушения менструального цикла, бесплодие или невынашивание беременности [1,2,4,6].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза классических форм дефицита 21-гидроксилазы: диагноз устанавливается с рождения на основании результатов лабораторных исследований: неонатального скрининга (определение 17-гидроксипрогестерона у новорожденных), в последующем подтвержденного повторным лабораторным обследованием с определением в крови повышенного уровня 17 ОНП, дополнительно тестостерона, андростендиона, при сольтерющей форме заболевания – повышенным уровнем ренина и рениновой активности плазмы крови, гиперкалиемии, гипонатриемии; результатами генетического обследования (выявление мутаций в гене CYP21A2); данными физикального обследования: нарушение формирования наружных половых органов у новорожденных женского пола, признаков преждевременного полового развития у детей обоих полов. В недиагностированных случаях классических форм ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип, принципы лабораторной и генетической диагностики заболевания у взрослых такие же, как в детском возрасте [1,2,4-15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Критерии установления диагноза неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы: диагноз устанавливается на основании анамнестических данных: пациентки предъявляют жалобы на нарушения менструального цикла, привычное невынашивание или бесплодие, избыточный рост волос в андрогензависимых зонах; данных физикального обследования: у женщин выявляются признаки гирсутизма, акне; лабораторного и генетического обследований: повышения уровня 17ОНП, выявление мутаций в гене CYP21A2. У мужчин прицельная диагностика заболевания не проводится, вследствие отсутствия клинических проявлений. **Исключение составляют пациенты с бесплодием, TART, опухолями надпочечников и с результатами генетического обследования, которые являются промежуточными между классическими и неклассическими фенотипами [17,19, 21,24-31,45,81,82].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Критерии установления диагноза гипертонической формы ВДКН вследствие дефицита 11β-гидроксилазы: диагноз устанавливается с рождения на основании определения 11-дезоксикортизола, генетического обследования: исследование мутаций в гене CYP11B1. Как правило, при этой форме заболевания определяется повышение 17ОНП, поэтому по результатам неонатального скрининга и последующего лабораторного обследования пациентам устанавливается первоначально диагноз вирильной формы дефицита 21 гидроксилазы, однако в последующем, учитывая клиническую картину заболевания: выявления артериальной гипертензии у пациентов, низком уровне калия и активности ренина плазмы (АРП) вне приема минералокортикоидных препаратов (МК) или передозировки глюкокортикоидами (ГК), проводится более углубленное обследование с определением вышеуказанных лабораторных параметров и устанавливается диагноз гипертонической формы ВДКН [1,4,6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.1 ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Жалобы пациентов определяются формой заболевания (вириальная, сольтерющая, неклассическая) [1,2,4,6].

Жалобы пациентов определяются клинической картиной дефицита 21-гидроксилазы (см п 1.5).

2.2 ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Физикальное обследование пациентов **рекомендовано** проводить по стандартным принципам пропедевтики. Необходимо провести оценку антропометрических параметров, степени гирсутизма у женщин, оценить наличие клинических признаков надпочечниковой недостаточности [1,2,4,6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Признаки гиперандрогении у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. В недиагностированных случаях ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип. У мужчин признаки надпочечниковой гиперандрогении проявляются в меньшей степени, чем в детском возрасте, к ним можно отнести акне и бесплодие.

Нередко у пациентов отмечается низкий конечный рост, что может являться следствием как недостаточного (из-за избытка андрогенов), так и избыточного (из-за избытка глюкокортикоидов) лечения в детстве.

Неклассическая форма ВДКН не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности и проявляется довольно поздно – обычно после пубертатного возраста. У мужчин это заболевание практически никогда не диагностируется и не требует лечения в связи с отсутствием характерных признаков. У женщин отмечаются признаки умеренной гиперандрогении: акне, гирсутизм, алопеция; часто наблюдается нарушение менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности.

У пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы, как и при вирильной форме 21-гидроксилазы, развиваются клинические признаки, связанные с действием избытка андрогенов и дефицита кортизола. Поэтому в детском возрасте нередко пациентам ошибочно устанавливается диагноз дефицита 21-гидроксилазы, тем более что уровень 17-ОН-прогестерона (17ОНП) у них обычно повышен, как и при вирильной форме. Заподозрить гипертоническую форму можно в случаях

повышения артериального давления у пациентов на глюкокортикоидной терапии в отсутствие признаков передозировки терапии. АГ, которая встречается у 2/3 пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы, начинает проявляться в разном возрасте, чаще в детстве, может носить как умеренный, так и выраженный характер с развитием осложнений: гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, макроваскулярные осложнения [1,2,4,6].

2.3 ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

- В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидроксилазы **рекомендуется** проводить всем новорожденным неонатальный скрининг с исследованием уровня 17ОНП в крови [5,7-15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: благодаря тому, что ВДКН является генетическим, потенциально летальным и имеющим четкий диагностический маркер заболеванием, оптимальным методом выявления ВДКН во всем мире в настоящее время считается проведение неонатального скрининга. С середины 2006 г. он был внедрен и в России, что позволяет поставить диагноз и начать лечение еще в раннем детском возрасте. Поэтому диагностика классических форм во взрослом возрасте обычно уже не требуется. Однако иногда заболевание не диагностируется вовремя, и установление диагноза требуется в старшем возрасте. Обычно эта ситуация возникает у взрослых при сочетании несоответствия паспортного и генетического пола или при длительно существующей тяжелой вирилизации [5,7,8,9,10,11,12,13,14,15].

- Рекомендуется** использовать исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в ранние утренние часы как главного диагностического маркера ВДКН в тех случаях, когда диагноз ранее не был установлен в ходе неонатального скрининга [16-19,21-28].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17ОНП – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. Кроме того, отмечается значительное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений, дополнительного подтверждения не требуется. Предпочтительный лабораторный метод определения гормональных показателей – жидкостная tandemная масспектрометрия, метод ИФА дает большее число ложноположительных результатов [16,17,18,19,21,22,23,24,25,26,27,28].

Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы

- Диагностику нВДКН **рекомендуется** проводить у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности [16-19,21,29-31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Диагностика неклассической формы ВДКН является более частой задачей и рутинно встречается в практике эндокринологов и акушеров-гинекологов, так как по клиническим проявлениям это заболевание схоже с синдромом поликистозных яичников. Именно с этим заболеванием и проводится чаще всего дифференциальная диагностика нВДКН [16,17,18,19,21,29,30,31].

- Для диагностики нВДКН **рекомендуется** исследовать уровень 17ОНП в крови у женщин в раннюю фолликулярную фазу в утренние часы [16-19,21,29-31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНП проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5-7 дня), при аменорее – в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики неклассической ВДКН. В случае значений базального 17ОНП более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз ВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется.

При пограничных значениях 17ОНП (6-30 нмоль/л или 2-10 нг/мл – так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении, в мире рекомендуется проводить дополнительный стимулирующий тест с препаратами из АТХ-группы АКТГ (H01AA02), что является золотым стандартом диагностики ВДКН в мире. [16,17,18,19,21,29,30,31].

- При сомнительных результатах определения 17ОНП, а также в целях генетического консультирования далее **рекомендуется** проводить генетическое исследование гена CYP21A2 [1-4,32-40, 177].

Алгоритм диагностики неклассической ВДКН в РФ представлен в табл. 3

Таблица 3. Алгоритм диагностики НВДКН в РФ вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Базальный уровень 17ОНР		
< 6 нмоль/л (<2 нг/мл)	6-30 нмоль/л (2-10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Дефицит 21-гидроксилазы исключается	Рекомендуется генетическое исследование гена CYP21A2	Дефицит 21-гидроксилазы
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)		

Комментарии: В случаях, когда проведение стимулирующего теста с тетракозактидом невозможно, либо в целях генетического консультирования проводится генетическое исследование на наличие патогенных вариантов в гене 21-гидроксилазы — CYP21A2. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, некоторые лаборатории в РФ проводят диагностику лишь 2-3 наиболее тяжелых патогенных варианта, характерных для классических форм 21-гидроксилазы. Поэтому перед направлением на исследование необходимо уточнять, проводится ли исследование патогенных вариантов, специфичных для неклассической формы (см. табл. 1). Следует проводить анализ максимально возможных для каждой лаборатории патогенных вариантов в гене CYP21A2 при любой форме заболевания. Так, при неклассических формах ВДКН возможна идентификация как патогенных вариантов, приводящих к незначительной потере функции белка, так и вариантов, ответственных за полную инактивацию белка. Отмечено, что при наличии у пациента с НФ одного «тяжелого» и одного «лёгкого» патогенного варианта наблюдается более высокая степень гирсутизма и увеличенные значения 17-гидроксипрогестерона, чем при идентификации двух «лёгких» вариантов. Особенности строения гена CYP21A2, а именно наличие в непосредственной близости псевдогена CYP21A1, приводят к тому, что около 90% мутантных аллелей являются следствием рекомбинации между этими генами и несут в себе один или несколько частых патогенных вариантов. С одной стороны, наличие частых мутаций ускоряет и удешевляет генетическую диагностику. С другой стороны, сложные рекомбинации между генами приводят к тому, что на одном аллеле может быть несколько патогенных вариантов, и определить, находятся ли они в разных аллелях или в пределах одного, невозможно без генотипирования родителей. Помимо этого, существует вероятность наличия у пациента новых неописанных мутаций или гетерозиготный носитель «наиболее частой мутации» может иметь не описанный патогенный вариант в другом аллеле. Генетическая диагностика при ВДКН является важным этапом в процессе постановки диагноза и при планировании беременности в семьях, имеющих ребёнка, больного ВДКН или в семьях, включающих гетеро- или гомозиготных носителей патогенных вариантов в гене CYP21A2. Но, важно отметить, что невыявление мутаций в данном гене не служит причиной для снятия диагноза ВДКН [1,2,4,5,32,33,34,35,36,37,38,39,40].

Диагностика дефицита 11β-гидроксилазы

- У пациентов с нетипичным течением ВДКН или развитием АГ **рекомендуется** проводить диагностику ГФ ВДКН путем комплексного определения концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии с исследованием уровня 11-дезоксикортизола в крови [1,4,6,178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Основным маркером диагностики ГФ ВДКН является определение 11-дезоксикортизола — основного предшественника кортизола, находящегося над ферментативным блоком, который при классическом варианте заболевания превышает норму более чем в 5-10 раз. Однако в рутинной практике это возможно сделать только в ходе проведения мультистероидного анализа. Поэтому при подозрении на ГФ ВДКН, например, при низком уровне калия и активности ренина плазмы (АРП) вне приема минералокортикоидных препаратов (МК) или передозировки глюкокортикоидными (ГК), при повышении артериального давления у пациентов с ранее выявленной вирильной формой заболевания, а также при отсутствии типичных патогенных вариантов в гене CYP21-гидроксилазы, пациента необходимо направить в специализированные центры для уточнения диагноза и подбора терапии.

Исследование мутаций в гене CYP11B1 проводится крайне редко, поэтому в России генетическую диагностику можно провести только с помощью секвенирования гена. В некоторых странах (напр. в Израиле) исследование одного из наиболее частых патогенных вариантов - His R448H - применяется в рутинной практике.

В литературе описаны случаи неклассической формы дефицита 11β-гидроксилазы. В клинической картине доминируют признаки гиперандрогении и нарушения менструального цикла у женщин, при этом АГ при этой форме заболевания нет, либо она носит незначительный характер. Диагностировать неклассическую форму 11β-гидроксилазы можно на основании повышения 11-дезоксикортизола при проведении tandemной масс-спектрометрии. [1,4,6]

2.4 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- С целью диагностики осложнений ВДКН и длительной заместительной терапии ГКС у пациентов **рекомендуется** использовать такие методы инструментальной диагностики, как: рентгеноденситометрия всем пациентам вне зависимости от степени компенсации, УЗИ/МСКТ или МРТ надпочечников при эпизодах длительной компенсации, УЗИ органов мошонки всем мужчинам, УЗИ малого таза всем женщинам (при подозрении на ОАПТ – дополнительно проведение МРТ малого таза [1,4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Инструментальная диагностика у взрослых пациентов с ВДКН направлена на выявление вторичных образований в надпочечниках, особенно при эпизодах длительной декомпенсации в анамнезе (УЗИ, КТ надпочечников). Необходимый этап – оценка состояния репродуктивной системы, используемые скрининговые методики – УЗИ органов малого таза у женщин, органов мошонки у мужчин. При первичном обращении пациента проводится инструментальная оценка состояния минеральной плотности костной ткани (проведение рентгеноденситометрии минимум 2 отделов – поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости). Более подробно об инструментальной диагностике при ВДКН изложено в разделе «Диспансерное наблюдение» [1,4,41-63].

2.5 ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отсутствуют.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- **Рекомендовано** лечить взрослых пациентов с классическими формами ВДКН гидрокортизоном или длительно действующими ГК [1-6,64-75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Лечение классических форм ВДКН сводится к пожизненному применению глюкокортикоидов и минералокортикоидов (при сольтеряющей форме). Основная сложность лечения ВДКН заключается в том, что в настоящее время не разработаны препараты, полностью имитирующие собственную секрецию кортизола и способные в физиологических дозах полностью подавить избыточный синтез надпочечниковых андрогенов, поэтому ведение пациентов сводится к балансированию между признаками гиперкортицизма и гиперандрогении.

В отличие от детского возраста, когда рекомендуется вести пациентов только на глюкокортикоидных препаратах короткого действия, у взрослых пациентов возможно использование как препаратов короткого (гидрокортизон**), так и длительного действия (преднизолон**, дексаметазон**, метилпреднизолон**). Это в ряде случаев приводит к улучшению комплаентности пациентов. Наиболее часто используется следующая схема перевода с одного глюкокортикоидного препарата на другой: 20 мг гидрокортизона** $\approx$ 5 мг преднизолон** $\approx$ 4 мг метилпреднизолон** $\approx$ 0,375-0,5 мг дексаметазона**.

Время назначения глюкокортикоидных препаратов при ВДКН остается в мире дискутируемым вопросом. Есть сторонники назначения больших доз утром, которые считают такой режим более физиологичным, так как он лучше имитирует циркадианный ритм выработки кортизола. Другие же отмечают достижение лучшей компенсации при применении больших доз на ночь за счет подавления ночного выброса АКТГ. В России чаще применяется второй вариант, однако строгих рекомендаций по данному вопросу нет, и решение может остаться за лечащим врачом [1-6,64-75].

- При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы **рекомендуется** дополнительно к ГК применять МК (флудрокортизон**) [1-6,64-75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для компенсации минералокортикоидной функции используется флудрокортизон. Средние дозировки и схемы применения препаратов для лечения классических форм ВДКН представлены в табл. 4 [1-6,64-75].

Таблица 4. Препараты глюко- и минералокортикоидов, используемые в лечении классических форм ВДКН у взрослых, ** -препараты, входящие в список ЖНВЛП

Гидрокортизон**, АТХ код Н02АВ09	15-25 мг/сут (максимально до 40 мг/сут) разделить на 2-3 приема
Преднизолон**, АТХ код Н02АВ06	5-7,5 мг/сут (максимально до 10 мг/сут) на 2 приема
Дексаметазон**, АТХ код: Н02АВ02	0,25-0,5 мг/сут (максимально до 1 мг/сут) на ночь
Метилпреднизолон**, АТХ код: Н02АВ04	4-6 мг/сут на ночь или в 2 приема
Флудрокортизон**, АТХ код: Н02АА02	50-200 мкг/сут

- **Рекомендовано** увеличение дозы ГК или переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях, таких как фебрильная температура ($>38,5^{\circ}\text{C}$), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы [1-6,76-80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с классическими формами ВДКН в организме не происходит адекватной выработки кортизола в ответ на физический стресс, например, при заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, гастроэнтерите с дегидратацией, операциях и травмах. Именно поэтому всем пациентам с ВДКН рекомендуется носить при себе идентификационные документы или браслеты, указывающие, что у них имеется данное заболевание, и в случае urgentных ситуаций им необходимо незамедлительное введение гидрокортизона. Так как заболевание является редким и не знакомым многим специалистам первичного звена, предложено указывать у таких пациентов наличие хронической надпочечниковой недостаточности, что облегчает принятие решения в данных ситуациях.

В случае интеркуррентных заболеваний, при которых сохранена возможность продолжения перорального приема ГК, необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов в 2-3 раза. При неэффективности вводится гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия) 50-100 мг внутримышечно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов. В случае отсутствия улучшения самочувствия в течение 24-48 часов рекомендуется госпитализация в стационар, где проводится внутривенная инфузия гидрокортизона на фоне регидратационной терапии. При применении парентерального гидрокортизона, доза флудрокортизона не меняется, либо даже МК отменяются полностью. Как только состояние пациента стабилизируется, следует постепенно вернуться к обычным дозам препаратов [1-6, 76-80].

- При эмоциональном и нервном напряжении, при легких вирусных заболеваниях и предстоящей физической нагрузке увеличивать дозу ГК **не рекомендуется** [1-6, 76-80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при физических нагрузках и психологическом стрессе необходимости в увеличении дозы ГК нет [1-6, 76-80].

Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендовано проводить при выявлении выраженной гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности [17, 75, 81-89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у женщин с выраженными симптомами гиперандрогении возможно назначение ГК (табл. 5). Помимо этого, терапию можно проводить комбинированно с гирмональными контрацептивами для системного применения (АТХ код G03A) и/или антиандрогенами (АТХ код G03H), а также рекомендовать женщинам различные методы эпиляции [17, 75, 81, 82, 83, 84, 85, 86].

Таблица 5. Препараты ГК, используемые в лечении неклассической формы ВДКН

Гидрокортизон**, АТХ код H02AB09	10-15 мг на 2-3 приема в день
Преднизолон**, АТХ код H02AB06	2,5-7,5 мг на 1-2 приема
Дексаметазон** (только вне беременности), АТХ код: H02AB02	0,25-0,5 мг на ночь
Метилпреднизолон**, АТХ код: H02AB04	2-6 мг на ночь

Несмотря на то, что у 68% женщин с неклассической ВДКН самопроизвольные беременности могут наступить и без применения глюкокортикоидов, спонтанные выкидыши на ранних сроках при отсутствии лечения встречаются достаточно часто. Поэтому рассматривать вопрос о ГК терапии необходимо, прежде всего, на этапе планирования беременности, особенно у женщин с бесплодием или привычным невынашиванием беременности. Необходимо отметить, что в случае, когда решается вопрос в пользу ГК терапии очень важно начинать ее с этапа планирования беременности, а не когда беременность уже наступила, так как именно этап имплантации на фоне ГК наиболее важен для улучшения прогнозов вынашивания.

Беременные женщины с ВДКН должны наблюдаться врачом-эндокринологом, имеющим опыт ведения пациентов с данным заболеванием, и назначение глюкокортикоидов должно проводиться после оценки вероятного положительного эффекта препарата в сравнении с потенциальным риском, с информированного добровольного согласия пациентки. Лечение может проводиться с помощью любого глюкокортикоидного препарата, за исключением дексаметазона. Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, лечение проводится либо в первом-втором триместрах с последующей отменой, либо до родов в зависимости от течения беременности.

Как правило, при неклассической ВДКН отсутствуют дефицит кортизола и сольтеряющие кризы, поэтому нет необходимости повышать дозу ГК во время стрессорных состояний, оперативных вмешательств или острых вирусных заболеваний. Исключением является выявление недостаточной выработки кортизола во время стимулирующего теста (менее 500 нмоль/л) [1, 87, 88, 89].

- У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности **рекомендуется** применение вместо ГК симптоматической терапии: прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации), код АТХ G03AA и/или антиандрогены, код АТХ G03H [17, 75, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: несмотря на то, что патогенетическое лечение неклассической формы ВДКН должно проводиться по тем же принципам, что и при классических формах (путем возмещения дефицита кортизола), необходимость назначения ГК терапии абсолютно всем женщинам с неклассической ВДКН вызывает большие споры у специалистов во всем мире. Дело в том, что дозы ГК, необходимые для подавления избыточной продукции андрогенов, нередко являются супрафизиологическими, что, с учетом мягкого течения данной формы заболевания, вызывает определенные сомнения в необходимости их пожизненного приема. Поэтому все больше специалистов во всем мире приходят к мнению, что вне планирования беременности и выраженной гиперандрогении применение ГК не является обязательным и может быть заменено симптоматической терапией в виде КОК и/или антиандрогенов [17,75,83,84].

- Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин **не рекомендуется** [17,45,81,82].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- Лечить мужчин с нВДКН **не рекомендуется** [17,45,81,82].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В случае бессимптомного течения заболевания у женщин терапия не проводится. Лечение нВДКН у мужчин в большинстве случаев не проводится. Исключение составляют пациенты с бесплодием, TART, опухолями надпочечников и с результатами генетического обследования, которые являются промежуточными между классическими и неклассическими фенотипами [17,45,81,82].

Лечение ГФ ВДКН

- Лечение ГФ ВДКН **рекомендуется** проводить по тем же принципам, что и лечение вирильной формы, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. В терапии могут применяться ГК препараты короткого и длительного действия [1,4,6,90-92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Пациенты с классической формой дефицита 11 β -гидроксилазы, как и при других формах ВДКН, пожизненно получают препараты ГК с целью коррекции симптомов надпочечниковой недостаточности, гиперандрогении и артериальной гипертензии. Если препаратом выбора у детей является гидрокортизон, у взрослых можно использовать и препараты длительного действия. Необходимости в назначении МК у таких пациентов нет, так как недостаточность альдостерона с избытков возмещается ДОК [1,4,6,90,91,92].

- Пациентам с ГФ ВДКН в качестве дополнительной терапии **рекомендуется** назначать антигипертензивные препараты (АТХ код C02), предпочтительно калийсберегающие диуретики (АТХ код C03D) и дигидропиридиновые производные селективных блокаторов кальциевых каналов (АТХ код C08CA) [1,4,6, 90-92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: если на фоне монотерапии ГК не удастся скорректировать АГ, можно дополнительно использовать антигипертензивные препараты, из которых предпочтительными являются калийсберегающие диуретики (АТХ код C03D) и дигидропиридиновые производные селективных блокаторов кальциевых каналов (АТХ код C08CA) (нифедипин, АТХ код: C08CA05) [1,4,6, 90,91,92].

3.2 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **Рекомендуется** проводить первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов в первые годы жизни ребенка и завершать все этапы хирургического лечения у пациенток с ВДКН в пубертатном возрасте [93-98].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: на сегодняшний день не проведено рандомизированных контролируемых исследований, позволяющих стандартизировать подходы к хирургическому лечению пациенток с ВДКН. Этой проблеме должно быть уделено особое внимание: своевременности проведения феминизирующей пластики наружных гениталий, оценке состоятельности оперативного вмешательства и отсутствия развития постоперационных осложнений (рубцы, стриктуры и т.д.) Вирилизация гениталий наблюдается у пациенток с рождения. При высокой степени вирилизации феминизирующая пластика проводится в два этапа: первый этап, включающий клиторопластику и рассечение урогенитального синуса, проводится в первые годы жизни ребенка, второй этап – интроитопластику – рекомендуется проводить после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий. В практике часто встречаются случаи, когда второй этап пластики не проводится вплоть до взрослого возраста. Таких женщин необходимо направлять в федеральные специализированные центры гинекологического профиля, где имеется опыт таких операций, а также команда экспертов в этой области: хирурги, анестезиологи, психологи и эндокринологи [93,94,95,96,97,98].

3.3 ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Двусторонняя адреналэктомия.

- В редких случаях у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии достаточной приверженности к лечению может быть **рекомендовано** проведение двусторонней адреналэктомии [99-101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Небольшой процент пациентов с тяжелой сольтеряющей формой ВДКН с практически полным отсутствием активности 21-гидроксилазы не поддаются лечению ГК: даже при использовании высоких доз препаратов не снижается выработка андрогенов и остаются признаки вирилизации. Особенно это актуально при решении вопроса о восстановлении фертильности. В таких случаях рядом авторов предлагается альтернативный метод лечения ВДКН - двусторонняя адреналэктомия. Однако этот метод лечения вызывает много вопросов. С одной стороны, ее проведение уменьшает вирилизацию и позволяет применять меньшие дозы ГК. С другой – имеются интраоперационные риски, риск адреналовых кризов постоперационно. Противопоказано проводить двустороннюю адреналэктомию некомплаентным пациентам, т.к. в послеоперационном периоде нерегулярный прием препаратов заместительной терапии ГК может оказаться фатальным. Именно поэтому решение о проведении столь радикального лечения не должно проводиться рутинно в общей амбулаторной практике. При возникновении подобных ситуаций, когда пациенты не достигают компенсации даже при применении супрафизиологических доз ГК и развитии ятрогенного гиперкортицизма, они должны быть направлены в федеральный центр эндокринологического профиля для решения вопроса об оптимальном методе лечения [99,100,101].

Пренатальная терапия

- Не рекомендуется** проводить лечение беременных препаратами дексаметазона с целью уменьшения степени вирилизации плода (пренатальную терапию). Она должна рассматриваться как экспериментальная методика, проводимая исключительно в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол лечения и комитет по этике [10,103-113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Пренатальная терапия – это лечение off label дексаметазоном беременных женщин, у которых по результатам генетического консультирования имеется высокий риск рождения ребенка с классической формой дефицита 21-гидроксилазы (например, в случае уже имеющих детей с ВДКН в семье и подтвержденным носительством мутации у обоих родителей, когда риск рождения последующего больного ребенка составляет 25%). Так как дексаметазон – единственный ГК препарат, проникающий через плаценту и способный подавить продукцию андрогенов надпочечниками плода, при его назначении с самых ранних сроков гестации существует возможность снизить степень вирилизации НПО у новорожденных девочек с ВДКН. Рекомендуемые в мировой литературе дозы #дексаметазона 20 мкг/кг веса беременной женщины, максимум 1,5 мг/день. На фоне лечения, уровень глюкокортикоидов плода может превышать средние значения показателей в 60 раз.

Основная проблема заключается в том, что для достижения эффекта начинать терапию необходимо как можно раньше – не позднее 6 недели гестации. В то же время проведение пренатальной диагностики для уточнения пола и наличия ВДКН у плода возможно только на 9-10 неделе беременности. Поэтому лечение высокими дозами дексаметазона на этапах закладки органов напрасно будут получать 7 из 8 детей. В настоящее время на коммерческой основе доступен метод определения в крови беременной женщины участка ДНК плода, характерного для Y-хромосомы с более ранних сроков гестации, но пока эта методика не введена в повсеместную практику.

Влияние дексаметазона на внутриутробное и дальнейшее развитие ребенка до сих пор до конца не изучено, но предполагаются его негативные эффекты на ЦНС, распределение жировой клетчатки, функцию надпочечников и поджелудочной железы в рамках фетального программирования. Кроме того, очевидны негативные эффекты на организм матери по типу ятрогенного гиперкортицизма.

Необходимо отметить, что в России существует мнение, что дексаметазон способен предотвратить вирилизацию НПО у девочек в результате нивелирования действия материнских андрогенов, поэтому нередко дексаметазон назначается беременным женщинам с неклассической ВДКН. Однако данные исследований не подтверждают возможность прохождения материнских андрогенов через плаценту и их негативное влияние на плод. Поэтому дексаметазон допустим к применению у беременных женщин лишь для тех редких случаев, когда подозревается наличие тяжелых классических форм ВДКН у самого ребенка. Именно поэтому в настоящее время не рекомендуется проводить пренатальную терапию дексаметазоном в рутинной практике, а дексаметазон относится к нежелательным препаратам для лечения любой формы ВДКН во время беременности [103-113].

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

- Предлагается пациентам с ВДКН, имеющим психосоциальные проблемы вследствие патологии полового развития, обращаться к экспертам, специализирующимся на данной нозологии [114-140].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Основной вопрос реабилитации взрослых пациентов с ВДКН связан с их психосоциальными проблемами, как при любом заболевании, связанном с патологией полового развития. В идеале, консультирование должно проводиться опытными в данной области специалистами.

46 XX пациентам с ВДКН и их семьям может потребоваться помощь в решении таких специфичных для патологии полового развития проблем, как: 1) медицинское обучение семьи, консультирование по вопросам психосоциального прогноза; 2) установление пола в случае выраженной вирилизации; 3) принятие решения по проведению феминизирующей пластики гениталий в раннем детстве; 4) психосоциальная экспертиза для установления пола и консультирование по вопросу смены пола в любом возрасте при наличии желания пациента как с женского на мужской, так и с мужского на женский, хотя такие ситуации крайне редки.

Дополнительные вопросы, специфичные для патологии полового развития, включают подготовку к операции, оценку не типичного для данного пола поведения, социальную адаптацию, би- и гомосексуальную направленность (которая несколько выше у женщин с ВДКН, но все равно встречается редко), вопросы сексуальной функции и общего качества жизни, также, как и помощь в адаптации пациентов при проявлении любопытства со стороны родственников, сверстников или половых партнеров из-за нетипичного строения тела.

Пациенты с ВДКН могут также иметь психосоциальные и психиатрические проблемы, не связанные с основным заболеванием, которые могут решаться в общем порядке психиатрами [114-140].

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕФИЦИТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

- Рекомендуется** не реже 1 раза в год всем пациентам проводить обследование для уточнения степени компенсации заболевания [1,2,42,43,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- С целью оценки степени компенсации **рекомендуется** проводить исследование уровней андростендиона, 17-гидроксипрогестерона, тестостерона в крови всем пациентам с вирильной и сольтерющей формами ВДКН, а также активности ренина плазмы (только пациентам с сольтерющей формой) [1,2,42,43,71,141-143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии ВДКН в настоящее время наиболее часто в мире используются три показателя: андростендион, 17ОНР и тестостерон, которые необходимо исследовать рано утром натощак, до приема препаратов. Допустимо также проведение анализа через 2 ч после приема препаратов. Предпочтительный лабораторный метод определения гормональных показателей – жидкостная tandemная масспектрометрия, метод ИФА дает больше число ложноположительных результатов. Измерение АКТГ не является необходимым для определения диагностической или лечебной тактики у пациентов с ВДКН.

У женщин с сохраненным менструальным циклом исследование желательно проводить в раннюю фолликулярную фазу, при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – на 3-4 день цикла (до начала новой упаковки КОК для исключения перекрестной реакции), на фоне аменореи – в любой день [1,2].

У мужчин динамическое наблюдение осложняется тем, что уровень тестостерона, в основном, отражает гонадную, а не надпочечниковую продукцию и поэтому не позволяет адекватно оценить компенсацию заболевания. Мужчины с длительной декомпенсацией или объемными образованиями в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART), могут иметь низкий уровень тестостерона из-за снижения функции клеток Лейдига. Поэтому главными маркерами становятся уровни андростендиона и 17ОНР, а также соотношение уровней андростендиона и тестостерона. Отношение андростендион/тестостерон менее 0,5 характерно для здоровых мужчин, соотношение более 2 говорит о неудовлетворительной компенсации ВДКН и гиперпродукции надпочечниковых андрогенов [42,43,141]. Дополнительным методом обследования является определение гонадотропинов. У мужчин сниженный уровень гонадотропинов может свидетельствовать о бесплодии у пациентов, повышенный уровень ФСГ говорит о недостаточности функции яичек, особенно при наличии TART.

По мнению большинства специалистов в мире в настоящее время отсутствуют четкие лабораторные критерии компенсации заболевания. Считается нецелесообразным полное подавление уровня 17ОНР, т.к. для этого требуется

прием супрафизиологических доз глюкокортикоидных препаратов, которые вызывают побочные эффекты. Компенсированные пациенты с ВДКН обычно имеют уровень 17ОНР на верхней границе нормы или умеренно повышенное значение. Уровень андростенидиона должен быть в пределах референсных значений для пола и возраста. В отдельных случаях (например, при планировании беременности или в случае наличия TART у мужчин) выбираются индивидуальные целевые показатели. Для женщин с ВДКН, которые планируют беременность, на фоне проводимой терапии целесообразно достижение уровня прогестерона в фолликулярную фазу цикла менее 0,6 нг/мл (менее 2 нмоль/л) [73,142,143].

При необходимости применения минералокортикоидов при сольтеряющей форме заболевания необходимо поддерживать уровень АРП, ренина на верхней границе нормы или повышенным, но не более чем в 2 раза. При этом, показатели калия, натрия крови должны быть в пределах референсного интервала. Следует помнить, что с возрастом потребность в МК снижается, и доза препарата может корректироваться (табл.8) [73,142,143].

- При выявлении декомпенсации или передозировки ГК, помимо коррекции терапии, **рекомендуется** также провести дообследование на предмет осложнений, характерных для гиперандрогении или гиперкортицизма [18,73,74,144-153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: см раздел Диспансерное наблюдение и мониторинг осложнений

Таблица 8. Лабораторные показатели, используемые для динамического наблюдения за пациентами с ВДКН.

Пациенты с ВДКН	Лабораторные методы исследования	Целевые уровни
Оба пола	Определение рениновой активности плазмы крови A09.05.120.001	Повышение менее 2-х норм
	Исследование уровня калия в крови A09.05.031	РИ
	Исследование уровня натрия в крови A09.05.030	РИ
	Исследование уровня общего тестостерона в крови A09.05.078	РИ
	Исследование уровня андростенидиона в крови A09.05.146	РИ
	Исследование уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в крови A09.05.160	Необходим для расчёта свободной фракции тестостерона
	Исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови A09.05.139	Показатель в РИ, как правило, свидетельствует о передозировке ГКС
Мужчины	Исследование уровня общего тестостерона в крови A09.05.078	При значениях вне РИ целесообразна оценка совместно с уровнями ЛГ, ФСГ, андростенидиона
	Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови A09.05.131	Вне РИ свидетельствуют о плохом контроле заболевания
	Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови A09.05.132	
	Соотношение уровней андростенидон/тестостерон	≥2 – декомпенсация заболевания
Женщины	Спермограмма B03.053.002	Показатели должны быть в пределах РИ для здоровых мужчин
	Исследование уровня прогестерона в крови (фолликулярная фаза) A09.05.153	Целевой уровень ≤ 0,6 нг/мл (2 нмоль/л) при планировании беременности

5.2 ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ведение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы требует непрерывного поддержания равновесия между избытком андрогенов и избытком экзогенных ГК, добиться которого в клинической практике бывает довольно непросто. Поэтому необходим тщательный мониторинг осложнений и последствий как самого заболевания, так и его лечения.

- Рекомендуется проводить со всеми пациентами с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы профилактические беседы о здоровом образе жизни, с целью мотивировки поддержания нормального индекса массы тела, во избежание развития метаболического синдрома и связанных с ним осложнений [18,73,74,144-148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Комплекс метаболических нарушений при ВДКН весьма широк. Помимо основных побочных явлений, возникающих при передозировке ГК, таких как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулино-резистентность и нарушения углеводного обмена, при ВДКН на организм пациента влияют также и дополнительные факторы: гиперандрогения, гипогонадизм, а также аденомедуллярная недостаточность (рис. 4). Поэтому в рамках ежегодного диспансерного обследования все пациенты нуждаются в обучении принципам здорового питания и здорового образа жизни с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, контроле АД и массы тела (рис. 3) [18, 73,74,144,145,146,147,148].

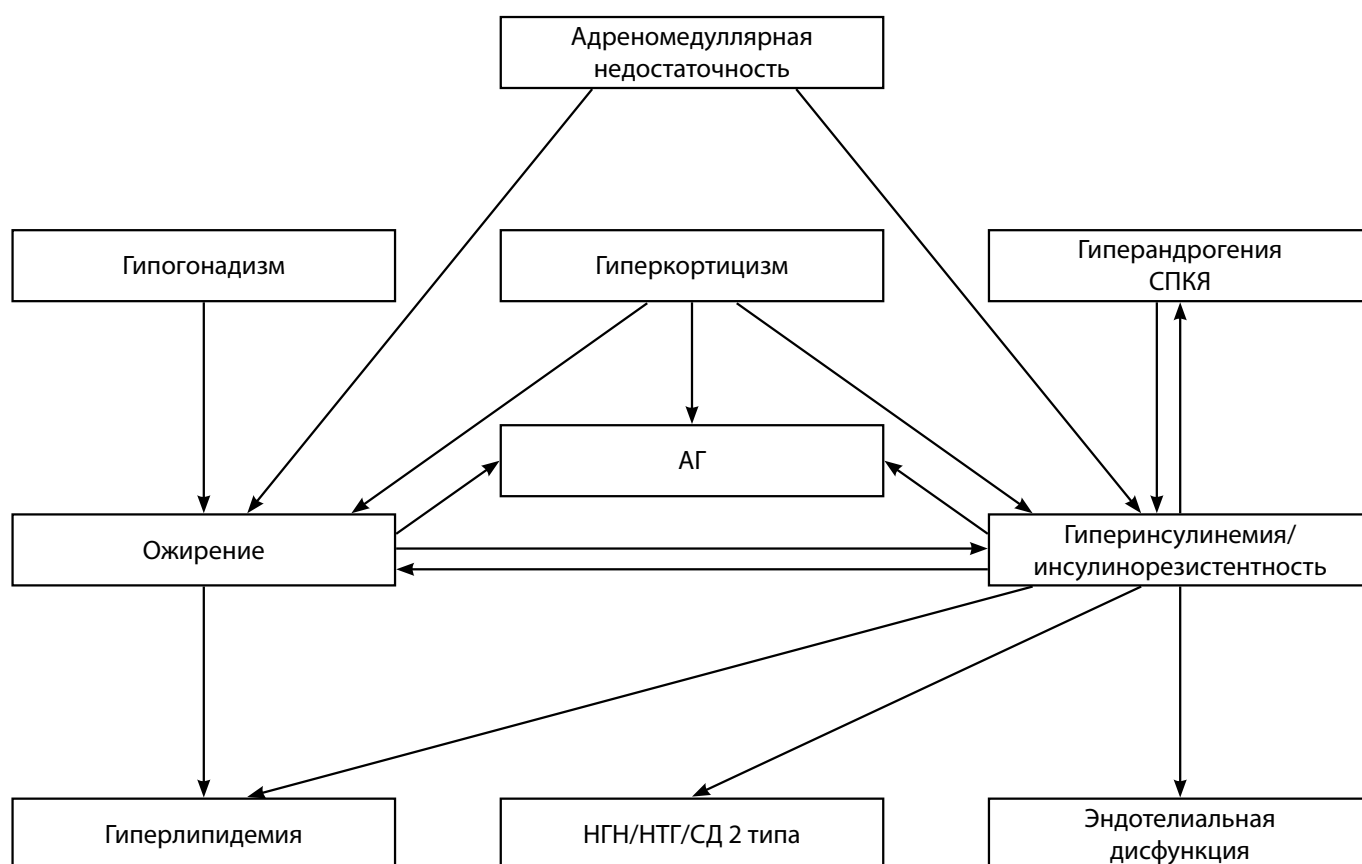


Рисунок 3. Патогенез метаболических нарушений при классических формах дефицита 21-гидроксилазы.

- **Рекомендуется** проводить рентгеноденситометрию всем пациентам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении, обязательно ее проведение – при анамнестических данных о периодах передозировки ГКС или перенесенных атравматических переломах [4,73,74,149-153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Проведенные ретроспективные и когортные исследования в мире показали, что у взрослых пациентов с ВДКН по результатам денситометрии выявлялись снижение МПК, в основном, до степени остеопении и, в меньшей частоте случаев, до степени остеопороза. В части работ было показано, что степень потери костной массы зависит от суммарной дозы ГКС в течении жизни. По данным ФГБУ ЭНЦ было показано, что развитие остеопенического

синдрома не зависело от степени компенсации заболевания и доз принимаемых ГК препаратов, поэтому рентгеноденситометрию желательнее проводить всем пациентам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении, если ранее она не проводилась, а далее решать вопрос о частоте мониторинга костной плотности в зависимости от полученных результатов (не реже 1 раза в 5-7 лет при отсутствии снижения МПК и чаще при выявлении остеопенического синдрома) [4,73,74, 149,150,151, 152,153].

- **Рекомендуется** проводить инструментальные визуализирующие обследования (УЗИ, МСКТ или МРТ) надпочечников с целью исключения новообразований пациентам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, у которых не удастся достичь целевых показателей андрогенов на фоне регулярного приема терапевтических доз ГК, а также у пациентов с длительными эпизодами отмены терапии или неудовлетворительной компенсацией заболевания [4,154-157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы по данным КТ достаточно часто выявляются одно- или двусторонние доброкачественные образования надпочечников. Целенаправленный скрининг подобных образований обычно требуется только при наличии длительной декомпенсации, так как они могут достигать значительных размеров. При назначении адекватных доз ГК отмечается уменьшение размеров опухолей, хирургическое лечение обычно не проводится. При удовлетворительной компенсации в проведении скрининга нет необходимости, так как образования небольших размеров не имеют клинического значения [4,154, 155,156, 157].

- **Рекомендуется** проводить УЗИ органов мошонки у мужчин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы с целью выявления образования яичек из остаточной надпочечниковой ткани TART [42,46,48-52,141,158,159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Доброкачественные образования яичек из остаточной надпочечниковой ткани (TART, testicular adrenal rest tumors) встречаются у 21-28% мужчин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, при длительной декомпенсации заболевания они могут достигать больших размеров, сдавливать ткань яичек и приводить к гипогонадизму и бесплодию. В клинической практике возможна ошибочная постановка диагноза рака яичек и проведение необоснованных операций у таких пациентов. В отличие от рака яичек, как правило, TART — это двусторонние образования, имеющие тенденцию к уменьшению на фоне интенсификации ГК терапии. Выявляются TART либо пальпаторно при осмотре, либо на УЗИ. Если на фоне достижения компенсации заболевания, размеры TART не изменяются, рекомендуется проведение криоконсервации спермы. Оценка репродуктивной функции у мужчин необходима в случаях обращения по поводу бесплодия либо при длительной декомпенсации заболевания [42, 46, 48,49,50,51,52,141,158,159].

- **Рекомендуется** женщинам с классическими формами ВДКН проводить УЗИ органов малого таза с целью выявления патологии яичников, при подозрении на OART- MPT органов малого таза. [52,53,160,161,163-165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: У женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы при любой степени компенсации наблюдаются нарушения менструального цикла - у 64-68% женщин при сольтеряющей и у 55-75% - при вирильной форме. Нередко при обследовании таких женщин выявляются ультразвуковые признаки поликистозных яичников. При ВДКН в патогенезе формирования поликистозных яичников участвуют инсулинорезистентность, ожирение, а также высокая секреция андрогенов. В ряде случаев удается достигнуть нормализации цикла с помощью интенсификации ГК терапии, однако при ее неэффективности или появлении признаков ятрогенного гиперкортицизма к терапии рекомендуется добавить прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации).

В литературе описаны случаи выявления образований в яичниках из остаточной ткани надпочечников (OART, ovarian adrenal rest tumors), аналогичным по строению с TART. Их частота менее 0,1 % среди всех образований яичников. Предполагается, что OART чаще возникает у пациенток с длительной декомпенсацией ВДКН. МРТ малого таза является золотым стандартом для уточнения размеров и локализации объемных образований яичников. В мировой литературе описаны единичные случаи сочетания OART и ВДКН, ранняя их диагностика у части пациенток позволяет проводить органосохраняющие операции, что, безусловно, важно для их качества жизни и сохранения менструальной и детородной функции [52,53,160, 161,163,164,165].

На рисунке 4 представлен схематичный план обследования и динамического наблюдения взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы в зависимости от степени компенсации. Как видно из указанной схемы, ряд исследований (КТ или МРТ надпочечников, УЗИ яичек) необходимо проводить только при декомпенсации заболевания, в то время как активное выявление метаболических нарушений, оценка минеральной костной плотности, а также репродуктивной функции у женщин необходимы при любой степени компенсации заболевания.

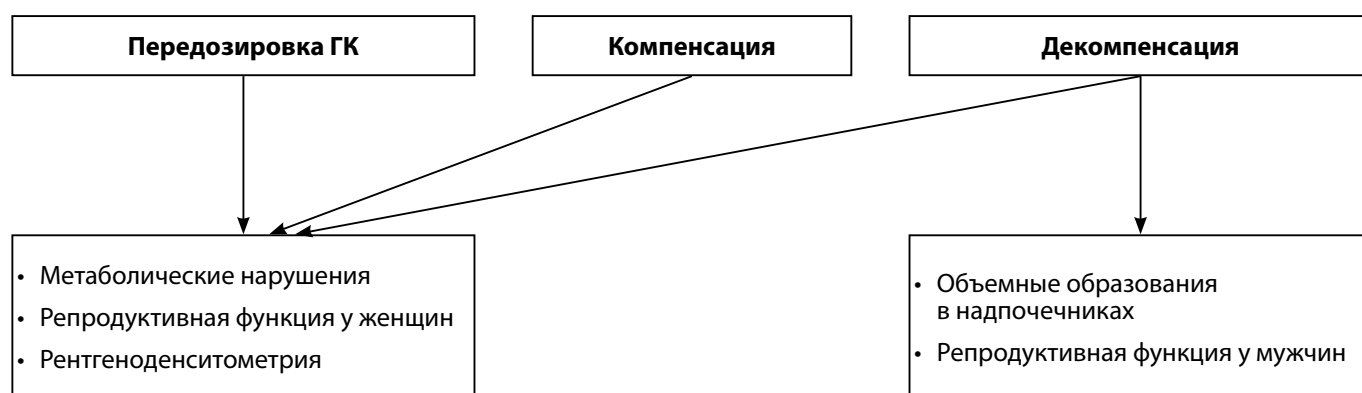


Рисунок 4. Динамическое наблюдение за взрослыми пациентами с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Профилактика и диспансерное наблюдение у взрослых пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- **Рекомендуется** пациенткам с неклассической формой ВДКН в случае выраженной гиперандрогении при приеме терапии ГК проводить диспансерное наблюдение аналогично пациенткам с классическими формами ВДКН [17,29,81,82,84-86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В отличие от классических форм дефицита 21-гидроксилазы, при неклассической форме не существует общепринятых рекомендаций по динамическому наблюдению и оценке степени компенсации заболевания.

Вне планирования беременности и при умеренной гиперандрогении, когда в качестве основного метода лечения выбирается КОК и/или антиандрогенная терапия, такие пациентки обычно не наблюдаются эндокринологами, а дальнейшее наблюдение и коррекцию терапии проводит гинеколог.

У больных с тяжелой гиперандрогенией и выборе в пользу длительной ГК терапии наблюдение должно проводиться аналогично классическим формам ВДКН. Оценка компенсации заболевания проводится клинически (целевые значения лабораторных показателей, таких как 17ОНР, тестостерон и андростендион, до сих пор не разработаны). При появлении клинических признаков ятрогенного гиперкортицизма необходимо проведение дообследования для выявления метаболических нарушений и снижения МПК [17,29,81,82,84,85,86].

Профилактика и диспансерное наблюдение у взрослых пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы

- Для оценки компенсации заболевания у пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы **рекомендуется** проводить комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом тандемной масс-спектрометрии с исследованием уровня 11-дезоксикортикостерона в крови (A09.05.141) [166-169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Так же, как и при классических формах дефицита 21-гидроксилазы, наблюдение пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы направлено на подбор адекватной дозы ГК, оценку компенсации и выявление осложнений пожизненной заместительной ГК терапии. Однако в связи с редкой встречаемостью ГФ ВДКН динамическое наблюдение и оценка компенсации представляет сложную задачу. Дело в том, что согласно международным рекомендациям, контроль необходимо проводить по уровню 11-дезоксикортизола, в то время как этот маркер не исследуется в рутинной практике. Поэтому при необходимости коррекции терапии и уточнения степени компенсации рекомендуется направлять таких пациентов в федеральные центры эндокринологического профиля, где возможно проведение комплексного определения концентрации стероидных гормонов методом тандемной масс-спектрометрии.

Судить о компенсации ГФ ВДКН можно по косвенным данным. При назначении недостаточной дозы ГК отмечается повышение уровня андростендиона и тестостерона (у мужчин оценка проводится только по уровню андростендиона), снижается уровень АРП (ренина), калия. В клинической картине регистрируется повышение АД, развитие макрососудистых осложнений, а также проявляются признаки гиперандрогении и гипокортицизма.

Признаками избыточной терапии являются классические признаки гиперкортицизма: увеличение веса, абдоминальный тип ожирения, появление стрий, «климактерического горбика». Лабораторно уровни тестостерона и андростендиона снижены, отмечаются признаки дислипидемии, нарушения углеводного обмена. По данным денситометрии появляются признаки снижения МПК. Повышения АД при этом может и не быть, однако у ряда больных АГ может сохраняться в рамках ятрогенного гиперкортицизма.

Пациентам с ГФ ВДКН, как минимум, ежегодно необходимо проводить обследование у кардиолога, по показаниям проводить ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование АД и ЭКГ для своевременной диагностики и коррекции макрососудистых осложнений АГ [166,167,168,169].

6. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для плановой госпитализации:

1. проведение хирургического лечения (как правило, пластические операции на наружных половых органах у женщин, реже оперативное лечение TART у мужчин, удаление вторичных новообразований надпочечников);
2. с целью коррекции терапии, комплексного скрининга осложнений, в случае невозможности оказания специализированной эндокринологической медицинской помощи в амбулаторном порядке;

Показания для экстренной госпитализации:

1. аддисонический криз;

Показания к выписке пациента из стационара:

1. достижение целевых уровней андрогенов, определение тактики лечения осложнений;
2. стабильное состояние здоровья пациента и его гемодинамических показателей в случае экстренной госпитализации;

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ВДКН

Наблюдение за беременными с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- **Рекомендуется** при наступлении беременности продолжить терапию ГК и МК в тех же дозах, что применялись до беременности. Увеличение дозы ГК показано только при развитии признаков надпочечниковой недостаточности. [80,142,170-174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Частота беременностей и родов низка у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, особенно при сольтеряющей форме, несмотря на проводимое лечение, направленное на восстановление фертильности. Основную роль при этом имеют психосоциальные факторы, плохая компенсация заболевания, а также последствия неадекватно проведенной пластики НПО. В ряде случаев даже при адекватной терапии ВДКН для наступления беременности необходимо использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Основная сложность ведения беременных с классическими формами ВДКН заключается в том, что во время беременности уровни андрогенов постепенно повышаются вследствие увеличения уровня секс-связывающего и кортизол-связывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Ряд авторов предлагает использовать показатели 17ОНР, тестостерона и андростендиона с частотой 1 раз в 6-8 недель и оценивать не их абсолютные значения, а динамику изменения. Другие предлагают ориентироваться только на клинические проявления: признаки угрозы невынашивания, гипо- или гиперкортицизма или изменения АД.

Обычно пациентки получают те же дозы глюкокортикоидов, что и до беременности, доза глюко- и минералокортикоидов может быть увеличена на 20-40% во 2 или 3 триместре беременности при развитии ортостатической гипотензии или признаков надпочечниковой недостаточности. Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) – тест толерантности к глюкозе на сроке 24-28 недель.

Во время родов рекомендуется вводить гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия) парентерально 50 мг внутримышечно или внутривенно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов, с последующим возвращением на пероральный прием препаратов в течение 1-2 суток. Если женщине проводилась пластика НПО, рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения для уменьшения травматизации в родах [80,142,170,171,172, 173,174].

- При беременности **не рекомендуется** применение ГК препаратов, которые проходят через плаценту, таких как дексаметазон [1,3,80,170, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Дексаметазон не должен применяться во время беременности так как он не инактивируется ферментом плаценты 3 β -гидроксистероиддегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода. Остальные глюкокортикоиды допустимы к использованию при оценке потенциальной пользы и рисков, в соответствии с требованиями официальных инструкций [1,3,80,170, 172].

Наблюдение за беременными с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- **Рекомендуется** пациенткам с нВДКН, получающим ГК, при наступлении беременности продолжить терапию в прежних дозах [1,3,29,85,175, 176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: пациентки с историей невынашивания, или бесплодия, или при неэффективной коррекции гиперандрогенизма переводятся с КОК на ГК и основным критерием компенсации является восстановление спонтанной овуляции и наступление беременности. Так же, как и при классических формах ВДКН, к применению противопоказан дексаметазон. Необходимо помнить о повышенном риске развития у беременных с неклассическими формами гестационного сахарного диабета и проводить обследование согласно принятым в РФ рекомендациям.

У женщин с нВДКН не рекомендуется применение глюкокортикоидов при беременности, если она наступила без их использования

Родоразрешение проводится по общим акушерским показаниям. В день родов женщинам, у которых в результате теста с тетракозактидом выявлялось неадекватное повышение кортизола (менее 500 нмоль/л), необходимо введение гидрокортизона парентерально. После родов в плановом порядке эндокринологом принимается решение о необходимости дальнейшего лечения пациентки с помощью ГК или возможности постепенной его отмены [1,3,29,85,175,176].

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование уровня андростендиона крови всем пациентам с вирильной и сольтерющей формой ВДКН	3	A
2	Выполнено исследование уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) крови всем пациентам с вирильной и сольтерющей формой ВДКН	3	A
2	Выполнено исследование уровня тестостерона крови всем пациентам с вирильной и сольтерющей формой ВДКН	3	A
3	Выполнено исследование активности ренина плазмы крови при сольтерющей форме ВДКН	3	A
4	Выполнена мультиспиральная компьютерная томография или МРТ надпочечников для определения вторичных объемных образований у пациентов с классическими формами ВДКН, у которых не удается достичь целевых показателей андрогенов, а также при эпизодах длительной декомпенсации в анамнезе у пациентов	4	A
5	Выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки мужчин	3	A
6	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, при подозрении на OART – MPT органов малого таза	3	A
7	Выполнено назначение и/или коррекция дозы глюкокортикоидов при классических формах ВДКН, по показаниями - нВДКН	2	A
8	Выполнено назначение и/или коррекция дозы минералокортикоидов при сольтерющей форме ВДКН	2	A
9	Выполнена денситометрия при первичном обращении, либо при анамнестических данных о периодах передозировки ГКС или перенесенных атравматических переломах	4	B

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. 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. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 22. — №4. — С. 8-19. [Melnichenko GA, Troshina EA, Molashenko NV, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8-19. (In Russ.)].
2. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №2. — С. 42-50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):42-50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>
3. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-4088. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
4. Сазонова А.И. Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН. Дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2013. [Sazonova AI. Somaticheskii status i metabolicheskie narusheniya u vzroslykh patsientov s razlichnymi formami VDKN [dissertation]. Moscow; 2013. (In Russ.)].
5. Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья. Дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2019. [Kareva MA. Vrozhdannaya disfunktsiya kory nadpochechnikov u detei: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyi podkhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya [dissertation]. Moscow; 2019. (In Russ.)].
6. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Endocrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)].
7. Кунаева О.В., Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В., Осипова Е.В. Итоги и перспективы неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников: региональные аспекты // *Лечение и профилактика*. — 2014. — Т. 9. — №1. — С. 10-15. [Kunayeva OV, Zernova LYu, Kovalenko TV, Osipova YeV. The summing up and perspectives of neonatal screening of inherent dysfunction of supra-renal cortex: the regional aspects. *Lechenie i profilaktika*. 2014;9(1):10-15 (In Russ.)].
8. Сви́нарев М.Ю., Андреева Л.П., Аракович В.В., и др. Неонатальный скрининг на ВДКН в Саратовской области // Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии — здоровью детей». — М.; 2011. — С. 19-20. [Svinarev MYu, Andreeva LP, Arakovich VV, et al. Neonatal'nyi skringing na VDKN v Saratovskoi oblasti // Sbornik tezisov Vseros. konf. pediatrov-endokrinologov «Dostizheniya endokrinologii — zdorov'yu detei». Moscow; 2011:19-20(In Russ.)].
9. Храмова Е.Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе. Дисс. ... д-ра мед. наук. — Тюмень; 2007. [Khranova EB. Epidemiologiya, skringing, diagnostika vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov v Zapadno-Sibirskom regione [dissertation]. Tyumen'; 2013. (In Russ.)].
10. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, et al. Nationwide Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Sweden. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):567-574. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.5321>
11. van der Kamp H, Wit J. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):U71-U75. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u071>
12. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr*. 1997;9(4):419-423. doi: <https://doi.org/10.1097/00008480-199708000-00018>
13. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):15-30. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(08\)70017-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(08)70017-3)
14. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, et al. Effect of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(12):1272-1278. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.153.12.1272>
15. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):35-42. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70007-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70007-X)
16. Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, et al. Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2835-2840. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0314>
17. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Clinical and Molecular Characterization of a Cohort of 161 Unrelated Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency and 330 Family Members. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1570-1578. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1582>
18. Török D, Halász Z, Garami M, et al. Limited Value of Serum Steroid Measurements in Identification of Mild Form of 21-Hydroxylase Deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(01):27-32. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-37497>
19. Azziz R, Hincapié LA, Knochenhauer ES, et al. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72(5):915-925. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00383-0)
20. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):411-417. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00559.x>
21. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, et al. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(5):1145-1152. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.5.8175971>
22. Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, et al. Improved Specificity of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia by Second-Tier Steroid Profiling Using Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem*. 2004;50(3):621-625. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.027193>
23. Rauh M, Gröschl M, Mascher W, Dörr HG. Automated, fast and sensitive quantification of 17α-hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction. *Steroids*. 2006;71(6):450-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.01.015>
24. Janzen N, Peter M, Sander S, et al. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Additional Steroid Profile using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2581-2589. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2890>
25. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, et al. Steroid Profiling by Tandem Mass Spectrometry Improves the Positive Predictive Value of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3687-3693. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032235>
26. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, et al. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004–2007). *J Inher Metab Dis*. 2007;30(4):585-592. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0691-y>

27. Schwarz E, Liu A, Randall H, et al. Use of Steroid Profiling by UPLC-MS/MS as a Second Tier Test in Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: The Utah Experience. *Pediatr Res*. 2009;66(2):230-235. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181aa3777>
28. Seo JY, Park H-D, Kim JW, et al. Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burdens in a tertiary care hospital: A retrospective and prospective evaluation. *J Perinat Med*. 2014;42(1):121-127. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0154>
29. New MI. Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4205-4214. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1645>
30. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-2136. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66736-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66736-0)
31. Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the Low Dose Short Synacthen Test (1 µg), the Conventional Dose Short Synacthen Test (250 µg), and the Insulin Tolerance Test for Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Pituitary Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):838-843. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5535>
32. Silveira E, Elnecave R, dos Santos E, et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet*. 2009;76(6):503-510. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01274.x>
33. Blanché H, Vexiau P, Clauin S, et al. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women. *Hum Genet*. 1997;101(1):56-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390050586>
34. Deneuve C, Tardy V, Dib A, et al. Phenotype-Genotype Correlation in 56 Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):207-213. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7131>
35. Yang Y. Reverse dot-blot hybridization as an improved tool for the molecular diagnosis of point mutations in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Mol Diagnosis*. 2001;6(3):193-199. doi: <https://doi.org/10.1054/modi.2001.26587>
36. Fitness J. Genotyping of CYP21, Linked Chromosome 6p Markers, and a Sex-Specific Gene in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):960-966. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.84.3.960>
37. Németh S, Riedl S, Kriegshäuser G, et al. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone. *Clin Chim Acta*. 2012;414:211-214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.013>
38. Costa-Barbosa FA, Carvalho VM, Nakamura OH, et al. Zona fasciculata 21-hydroxysteroids and precursor-to-product ratios in 21-hydroxylase deficiency: Further characterization of classic and non-classic patients and heterozygote carriers. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):587-592. doi: <https://doi.org/10.3275/7273>
39. Balsamo A, Cacciari E, Baldazzi L, et al. CYP21 analysis and phenotype/genotype relationship in the screened population of the Italian Emilia-Romagna region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(1):117-125. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01048.x>
40. Wedell A, Ritzen EM, Haglund-Stengler B, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89(15):7232-7236. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.15.7232>
41. Claahsen-van der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-van Ulzen K, de Korte CL. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(4):238-244. doi: <https://doi.org/10.1159/000365570>
42. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):612-615. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1311>
43. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the Patient: The Adult With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2645-2655. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1440>
44. Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors Develop Independently of Long-Term Disease Control: A Longitudinal Analysis of 50 Adult Men With Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1820-E1826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3181>
45. Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, et al. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):441-449. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0828>
46. Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High Prevalence of Reduced Fecundity in Men with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1665-1670. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1414>
47. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, et al. High Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumors, Impaired Spermatogenesis, and Leydig Cell Failure in Adolescent and Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5721-5728. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8090>
48. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors and Leydig and Sertoli Cell Function in Boys with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4583-4589. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0383>
49. Stikkelbroeck NMML, Hermus ARMM, Suliman HM, et al. Asymptomatic Testicular Adrenal Rest Tumours in Adolescent and Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia: Basal and Follow-up Investigation After 2.6 Years. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(4):645-653. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2004.17.4.645>
50. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, et al. Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency: A French National Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2303-2313. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-124>
51. Cabrera MS. Long Term Outcome in Adult Males with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3070-3078. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.86.7.3070>
52. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):183-187. doi: <https://doi.org/10.1080/080352500750028807>
53. Chen H, Huang L, Zhong Z, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumors Undetected by Imaging Studies and Identified at Surgery in Three Females with Congenital Adrenal Hyperplasia Unresponsive to Increased Hormone Therapy Dosage. *Endocr Pathol*. 2017;28(2):146-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-016-9461-4>
54. Zaarour M, Atallah D, Trak-Smayra V, Halaby G. Bilateral Ovary Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Following Adrenalectomy. *Endocr Pract*. 2014;20(4):e69-e74. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13092.CR>
55. Tiosano D, Vlodavsky E, Filmar S, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Patient with Adrenocorticotropin Hypersecretion following Adrenalectomy. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(3):223-228. doi: <https://doi.org/10.1159/000295722>
56. Pina C, Khatib A, Katzman P, et al. Ovarian carcinoma in a 14-year-old with classical salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and bilateral adrenalectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(5-6):663-667. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0299>
57. Mellis AM, Palmer BW, Wisniewski AB, Slobodov G. Ovarian adrenal rest tumour in a patient with chronically untreated congenital adrenal hyperplasia (CAH). *BJUI*. July 2011. doi: <https://doi.org/10.1002/BJUlw-2011-041-web>
58. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):273-285. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490273>
59. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally Discovered Adrenal Masses*. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-484. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
60. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(3):685-689. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1311000>
61. Barzon L, Maffei P, Sonino N, et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: Review of the literature and focus on our own experience. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(7):615-623. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346358>
62. Varan A, Unal S, Ruacan S, Vidinlan S. Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(1):88-90. doi: [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(200007\)35:1<88::AID-MPO18>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1096-911X(200007)35:1<88::AID-MPO18>3.0.CO;2-I)
63. Nermoen I, Rørvik J, Holmedal SH, et al. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):753-759. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04151.x>

64. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Adult Height in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4161-4172. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2616>
65. Frisch H, Battelino T, Schober E, et al. Salt Wasting in Simple Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(9):1649-1655. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2001.14.9.1649>
66. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr.* 2003;143(3):402-405. doi: [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00294-4](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00294-4)
67. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone Treatment of Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia: The Ability to Achieve Normal Growth. *Pediatrics.* 2000;106(4):767-773. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.767>
68. Sarafoglou K, Gonzalez-Bolanos MT, Zimmerman CL, et al. Comparison of cortisol exposures and pharmacodynamic adrenal steroid responses to hydrocortisone suspension vs. commercial tablets. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(4):452-457. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.424>
69. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, et al. Control of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia and Sleep Activity and Quality with Morning or Evening Glucocorticoid Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4707-4710. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0519>
70. Bonfig W, Dalla Pozza SB, Schmidt H, et al. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3882-3888. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0942>
71. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, et al. Growth Analysis in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency Influence of Glucocorticoid Dosage, Age at Diagnosis, Phenotype and Genotype on Growth and Height Outcome. *Horm Res Paediatr.* 2003;60(2):84-90. doi: <https://doi.org/10.1159/000071876>
72. Van der Kamp HJ. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child.* 2002;87(2):139-144. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.87.2.139>
73. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5110-5121. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0917>
74. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4429-4438. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2102>
75. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1105-1120. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2437>
76. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaii N, et al. Longitudinal Assessment of Illnesses, Stress Dosing, and Illness Sequelae in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2336-2345. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00208>
77. Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, Miller WL. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3687-3693. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2148>
78. Reisch N, Willige M, Kohn D, et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):35-42. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0161>
79. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, et al. Stress Dose of Hydrocortisone Is Not Beneficial in Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Undergoing Short-Term, High-Intensity Exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3679-3684. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032051>
80. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
81. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine.* 2015;50(1):32-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>
82. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): An update. *Steroids.* 2012;77(4):342-346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.009>
83. Spritzer P, Billaud L, Thalabard J-C, et al. Cyproterone Acetate Versus Hydrocortisone Treatment in Late-Onset Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):642-646. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-70-3-642>
84. Matthews D, Cheetham T. What is the best approach to the teenage patient presenting with nonclassical Congenital adrenal hyperplasia: should we always treat with glucocorticoids? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(3):338-341. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12065>
85. Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive Outcome of Women with 21-Hydroxylase-Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3451-3456. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0062>
86. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1182-1190. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1383>
87. Nandagopal R, Sinaii N, Avila NA, et al. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):977-984. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0019>
88. Stoupa A, Gonzalez-Briceno L, Pinto G, et al. Inadequate cortisol response to the tetracosactide (Synacthen®) test in non-classic congenital adrenal hyperplasia: an exception to the rule? *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):262-267. doi: <https://doi.org/10.1159/000369901>
89. Соболева Е.Л., Осинская Н.С., Ткаченко Н.Н., и др. Восстановление фертильности у больных с неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 79-84. [Soboleva EL, Osinovskaya NS, Tkachenko NN, et al. Fertility recovery in patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(2):79-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8723>
90. Nimkarn S, New MI. Steroid 11β-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(3):96-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.01.002>
91. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency. *Endocrine.* 2017;55(1):19-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1189-x>
92. Migeon CJ. Over 50 Years of Progress in the Treatment of the Hypertensive Form of Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 11-Beta-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2007;68(6):298-299. doi: <https://doi.org/10.1159/000107652>
93. Lesma A, Boccardi A, Corti S, et al. Sexual Function in Adult Life Following Passerini-Glazel Feminizing Genitoplasty in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Urol.* 2014;191(1):206-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.07.097>
94. Houben C, Tsui S, Mou J, et al. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital. *Hong Kong Med J.* 2014;20(6):481-485. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj144227>
95. Yankovic F, Cherian A, Steven L, et al. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; A specialist survey. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6):1103-1107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.03.013>
96. van der Zwan YG, Janssen EHCC, Callens N, et al. Severity of Virilization Is Associated with Cosmetic Appearance and Sexual Function in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cross-Sectional Study. *J Sex Med.* 2013;10(3):866-875. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12028>
97. Binet A, Lardy H, Geslin D, et al. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):465-468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.004>
98. Pippi Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, et al. Surgical Treatment of High Urogenital Sinuses Using the Anterior Sagittal Transrectal Approach: A Useful Strategy to Optimize Exposure and Outcomes. *J Urol.* 2012;187(3):1024-1031. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.162>
99. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The Role of Bilateral Adrenalectomy in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):2993-2998. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-022026>
100. Ogilvie CM, Rumsby G, Kurawinski T, Conway GS. Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):405-408. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02096>
101. Tiosano D, Vlodavsky E, Filmar S, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Patient with Adrenocorticotropin Hypersecretion following Adrenalectomy. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(3):223-228. doi: <https://doi.org/10.1159/000295722>

102. Crocker MK, Barak S, Millo CM, et al. Use of PET/CT with Cosyntropin Stimulation to Identify and Localize Adrenal Rest Tissue following Adrenalectomy in a Woman with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2084-E2089. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2298>
103. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, et al. New Management Strategy of Pregnancies at Risk of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Fetal Sex Determination in Maternal Serum: French Cohort of 258 Cases (2002–2011). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1180-1188. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2895>
104. Ammini A, Eunice M. Prenatal treatment of mothers with fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: How relevant is it to Indian context? *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(3):373. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.111596>
105. New MI, Tong YK, Yuen T, et al. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Cell-Free Fetal DNA in Maternal Plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1022-E1030. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1118>
106. Fernández-Balsells MM, Muthusamy K, Smushkin G, et al. Prenatal Dexamethasone Use For The Prevention Of Virilization In Pregnancies At Risk For Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A Systematic Review And Meta-Analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(4):436-444. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03826.x>
107. Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):354-359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajog.2012.10.885>
108. Rijk Y, Van Alfen-Van Der Velden J, Claahsen-Van Der Grinten HL. Prenatal treatment with dexamethasone in suspected congenital adrenal hyperplasia and orofacial cleft: A case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;372(9656):2143-2151. doi: <https://doi.org/10.17458/per.vol15.2017.rvc.prenataltreatment>
109. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9656):2143-2151. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61929-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61929-7)
110. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, et al. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):309-316. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0280>
111. Hirvikoski T, Nordenström A, Wedell A, et al. Prenatal Dexamethasone Treatment of Children at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia: The Swedish Experience and Standpoint. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1881-1883. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1222>
112. Dörr H, Binder G, Reisch N, et al. Experts' Opinion on the Prenatal Therapy of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency – Guideline of DGKED in cooperation with DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 174/013, July 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(12):1232-1238. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-109717>
113. Simpson JL, Rechitsky S. Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:124-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.022>
114. Meyer-Bahlburg HFL. *Psychoendocrinology of congenital adrenal hyperplasia.* In: *New MI.* Ed by Lekarev O, Parsa A, Yuen et al. Genetic Steroid Disorders. San Diego, CA: Academic Press; 2014. P. 285-300.
115. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;18(3):405-413.
116. Chowdhury TK, Laila K, Hutson JM, Banu T. Male gender identity in children with 46,XX DSD with congenital adrenal hyperplasia after delayed presentation in mid-childhood. *J Pediatr Surg.* 2015;50(12):2060-2062. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.023>
117. Meyer-Bahlburg HFL. Gender Monitoring and Gender Reassignment of Children and Adolescents with a Somatic Disorder of Sex Development. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2011;20(4):639-649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chc.2011.07.002>
118. Lee PA, Houk CP, Husmann DA. Should Male Gender Assignment be Considered in the Markedly Virilized Patient With 46,XX and Congenital Adrenal Hyperplasia? *J Urol.* 2010;184(4S):1786-1792. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.116>
119. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, et al. Gender Development in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia as a Function of Disorder Severity. *Arch Sex Behav.* 2006;35(6):667-684. doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-006-9068-9>
120. Hines M, Constantinescu M, Spencer D. Early androgen exposure and human gender development. *Biol Sex Differ.* 2015;6(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0022-1>
121. Meyer-Bahlburg HFL, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, et al. Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(2):112-118. doi: <https://doi.org/10.1159/000442386>
122. Hines M, Pasterski V, Spencer D, et al. Prenatal androgen exposure alters girls' responses to information indicating gender-appropriate behaviour. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0125>
123. Endendijk JJ, Beltz AM, McHale SM, et al. Linking Prenatal Androgens to Gender-Related Attitudes, Identity, and Activities: Evidence From Girls With Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2016;45(7):1807-1815. doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-016-0693-7>
124. Pasterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, et al. Increased Cross-Gender Identification Independent of Gender Role Behavior in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from a Standardized Assessment of 4- to 11-Year-Old Children. *Arch Sex Behav.* 2015;44(5):1363-1375. doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-014-0385-0>
125. Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender Dysphoria and Gender Change in Chromosomal Females with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):389-397. doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-005-4338-5>
126. Meyer-Bahlburg HFL. Gender Assignment and Reassignment in Intersexuality: Controversies, Data, and Guidelines for Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2002;511:199-223. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0621-8_12
127. Liao L-M, Wood D, Creighton SM. Parental choice on normalising cosmetic genital surgery. *BMJ.* September 2015;351:5124. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5124>
128. Tamar-Mattis A. Patient advocate responds to DSD surgery debate. *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):788-789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2014.03.019>
129. Sytsma SE. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer Netherlands; 2006.
130. Feder EK, Dreger A. Still ignoring human rights in intersex care. *J Pediatr Urol.* 2016;12(6):436-437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.05.017>
131. Dreger AD. *Intersex and human rights: the long view.* In: Sytsma SE, editor. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006. P. 73-86.
132. Diamond M, Beh HG. *The right to be wrong: sex and gender decisions.* In: Sytsma SE, editor. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006. P. 103-114.
133. Creighton SM. *Adult outcomes of feminizing surgery.* In: Sytsma SE, editor. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006. P. 207-214.
134. Diamond M, Sigmundson HK. Management of Intersexuality: Guidelines for Dealing With Persons With Ambiguous Genitalia. *J Urol.* 1998;159(4):1407-1407. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63644-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63644-9)
135. Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, Gearhart JP. Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Urol.* 2004;171(6P1):2497-2501. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000125269.91938.f7>
136. Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, et al. Sexual Function and Attitudes Toward Surgery After Feminizing Genitoplasty. *J Urol.* 2011;185(5):1900-1904. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.099>
137. Zhang H, Pan J, Ji H, et al. Long-Term Evaluation of Patients Undergoing Genitoplasty due to Disorders of Sex Development: Results from a 14-Year Follow-Up. *Sci World J.* 2013;2013:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/298015>
138. Dayner JE, Lee PA, Houk CP. Medical treatment of intersex: parental perspectives. *J Urol.* 2004;172(4P2):1762-1765. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000138519.12573.3a>
139. Lundberg T, Lindström A, Roen K, Hegarty P. From knowing nothing to knowing what, how and now: parents' experiences of caring for their children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Psychol.* 2017;42(5):520-529. doi: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw001>
140. Reisch N, Hahner S, Bleicken B, et al. Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(2):166-173. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03920.x>
141. King TFJ, Lee MC, Williamson EEJ, Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):830-836. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13001>

142. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):833-837. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03563.x>.
143. Debono M, Mallappa A, Gounden V, et al. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):727-737. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0064>
144. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, et al. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4097-4103. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01862>
145. Völkl TMK, Simm D, Körner A, et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol*. 2009;160(2):239-247. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0770>
146. Volkl TMK. Obesity Among Children and Adolescents With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatrics*. 2006;117(1):e98-e105. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1005>
147. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child*. 1998;78(3):261-263. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.78.3.261>
148. Сазонова А.И., Трошина Е.А., Молашенко Н.В. Метаболические нарушения у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Проблемы эндокринологии. 2012. Т.58. №5. С. 3-9.
149. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Fractures and Bone Mineral Density in Adult Women with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4643-4649. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0744>
150. Ceccato F, Barbot M, Albiger N, et al. Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):101-106. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0104>
151. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, et al. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(6):879-887. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0887>
152. Bachelot A, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D, et al. Bone Health Should Be an Important Concern in the Care of Patients Affected by 21 Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/326275>
153. Сазонова А.И., Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Влияние глюкокортикоидной терапии врожденной дисфункции коры надпочечников у взрослых пациентов на снижение минеральной костной плотности. Остеопороз и остеопатии. 2014. Т.16. №4. С 63-67.
154. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. October 2003;149:273-285. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490273>
155. Varan A, Unal S, Ruacan S, Videlin S. Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(1):88-90. doi: [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(200007\)35:1<88::AID-MPO18>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1096-911X(200007)35:1<88::AID-MPO18>3.0.CO;2-I)
156. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(3):685-689. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1311000>
157. Barzon L, Maffei P, Sonino N, et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: Review of the literature and focus on our own experience. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(7):615-623. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346358>
158. Falhammar H, Frisén L, Norrby C, et al. Reduced Frequency of Biological and Increased Frequency of Adopted Children in Males With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4191-4199. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01139>
159. Kavoussi PK, Summers-Colquitt RB, Odenwald KC, et al. Sperm retrieval and concomitant tumor resection in azoospermic men with congenital adrenal hyperplasia and bilateral testicular adrenal rest tumors: a case report. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(4):545-548. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0665-9>
160. Сазонова А.И., Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Состояние репродуктивной функции и критерии компенсации у взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников // *Consilium Medicum*. — 2014. — Т. 16. — №4. — С. 63-67. [Sazonova AI, Molashenko NV, Troshina EA. Sostoyanie reproduktivnoi funktsii i kriterii kompensatsii u vzroslykh patsientov s klassicheskimi formami vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov. *Consilium Medicum*. 2014;16(4):63-67. (In Russ.)].
161. Mellis AM, Palmer BW, Wisniewski AB, Slobodov G. Ovarian adrenal rest tumour in a patient with chronically untreated congenital adrenal hyperplasia (CAH). *BJUI*. July 2011. doi: <https://doi.org/10.1002/BJUw-2011-041-web>
162. Chew KT, Abu MA, Arifuddin Y, et al. Ectopic adrenal tissue associated with borderline mucinous cystadenoma of ovary: a case report with review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2017;32(3). doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0021>
163. Tiosano D, Vlodavsky E, Filmar S, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Patient with Adrenocorticotropin Hypersecretion following Adrenalectomy. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(3):223-228. doi: <https://doi.org/10.1159/000295722>
164. Stikkelbroeck NML, Hermus AMM, Schouten D, et al. Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging. *Eur Radiol*. 2004;14(10). doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2329-x>
165. Zaarour M, Atallah D, Trak-Smayra V, Halaby G. Bilateral Ovary Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Following Adrenalectomy. *Endocr Pract*. 2014;20(4):e69-e74. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13092.CR>
166. Bulsari K, Falhammar H. 11β-Hydroxylase Deficiency. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Vol 55. Elsevier; 2019:421-430. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810238-3.65823-3>
167. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017;55(1):19-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1189-x>
168. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(9):1719-1742. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b>
169. Zacharieva S, Robeva R, Andonova S, et al. Long-term follow-up of a female patient with non-classical 11 β -hydroxylase deficiency and two novel mutations in CYP11B1. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(1):23-27. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1482870>
170. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, et al. Normal Female Infants Born of Mothers with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):930-936. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5565>
171. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1607-1613. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/den118>
172. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. от имени рабочей группы. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // *Сахарный диабет*. — 2012. — №4. — С. 4-10. [Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT — on behalf of the research group. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes mellitus*. 2012;(4):4-10 (In Russ.)].
173. Moyer VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):414-420. doi: <https://doi.org/10.7326/M13-2905>
174. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Metabolic Profile and Body Composition in Adult Women with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):110-116. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1350>
175. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1182-1190. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1383>
176. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, et al. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: Time to conceive and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):552-556. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13429>
177. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):580-599. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx014>
178. Flint JL, Jacobson JD. Adrenal Hypoplasia Congenita Presenting as Congenital Adrenal Hyperplasia. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013:1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/393584>

ПРИЛОЖЕНИЕ А1.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

***Молашенко Наталья Валерьевна**, к.м.н. [**Natalya V. Molashenko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-1210>; eLibrary SPIN: 5679-2808; e-mail: molashenko@mail.ru

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: mokrysheva.natalia@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [**Galina A. Melnichenko**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Адамян Лейла Владимировна, д.м.н., профессор [**Leila V. Adamyan**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>; eLibrary SPIN: 9836-2713; e-mail: adamyaleila@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Сазонова Анна Игоревна, к.м.н. [**Anna I. Sazonova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9388-978X>;
eLibrary SPIN: 4977-6460; e-mail: anyta_sazonova@mail.ru

Уварова Елена Витальевна, д.м.н., профессор [**Elena V. Uvarova**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>; eLibrary SPIN: 9534-6570; e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

Есаян Роза Михайловна, к.м.н. [**Roza M. Esayan**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>;
SPIN-код: 5888-8360; e-mail: rozaes@mail.ru.

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [**Elena N. Andreeva**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Ужегова Жанна Александровна [**Zhanna A. Uzhegova**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-3132>; eLibrary
SPIN: 6390-9586; e-mail: joanna4@yandex.ru

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

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [**Nataliya Yu. Kalinchenko**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>;
eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Шифман Борис Михайлович, аспирант [**Boris M. Shifman**, MD, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-8978>; eLibrary SPIN: 5898-2088; e-mail: boris-11@mail.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

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор [**Elena V. Biryukova**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [**Mikhail B. Antsiferov**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN-код: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

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

Киселева Татьяна Петровна, д.м.н., профессор [**Tatiana P. Kiseleva**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>; eLibrary SPIN: 3072-5384; e-mail: kistapet@mail.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д.м.н., профессор [**Maria I. Yarmolinskaya**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Сутурина Лариса Викторовна, профессор, д.м.н. [**Larisa V. Suturina**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803X>; eLibrary SPIN: 9419-0244; e-mail: lsuturina@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ПРИЛОЖЕНИЕ А2.

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. эндокринологи;
2. акушер-гинекологи;
3. терапевты.

В основу клинических рекомендаций положены систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи, а также научные работы по данной проблематике в Российской Федерации и других странах.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Таблица П1 Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала определения уровней убедительности рекомендаций (УУР)

УУР	Расшифровка
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица ПЗ. Комбинации УДД и УУР для лечебных, профилактических вмешательств и реабилитационных мероприятий (без учёта важности исходов)

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый уур
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением мета-анализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
2=отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	C
3=Нерандомизированные сравнительные исследования в т.ч. когортные исследования	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	C
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев		C
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов		C

*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается.

Связанные документы:

1. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «эндокринология» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. N 899н).
 2. Стандарт специализированной медицинской помощи при врожденных аденогенитальных нарушениях, связанных с дефицитом ферментов (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 658н)
- Порядок обновления клинических рекомендаций** – пересмотр 1 раз в 3 года.

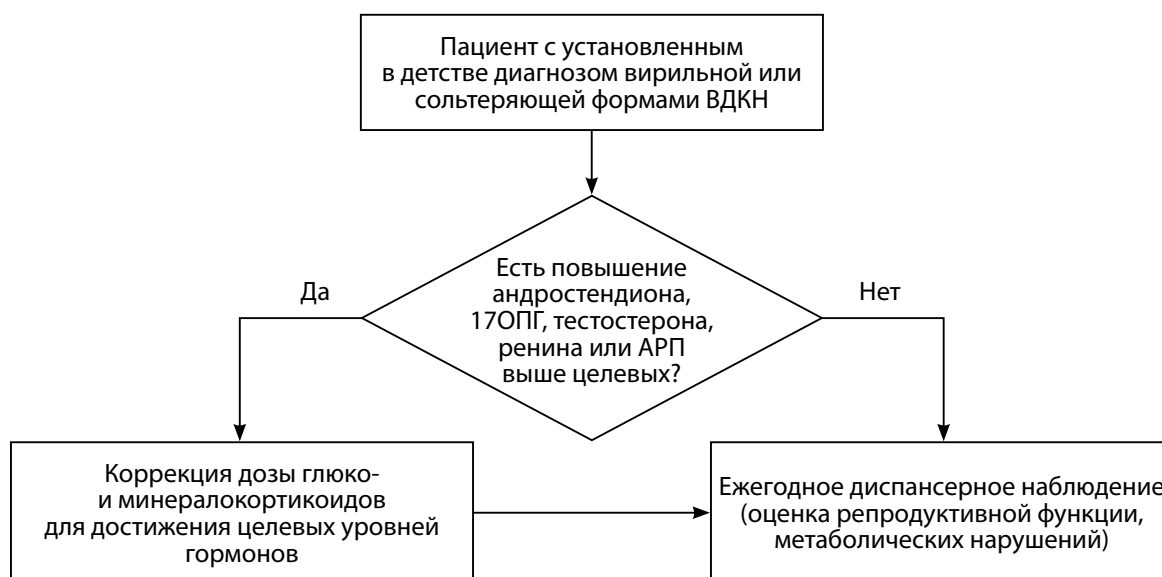
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

Алгоритмы ведения пациента

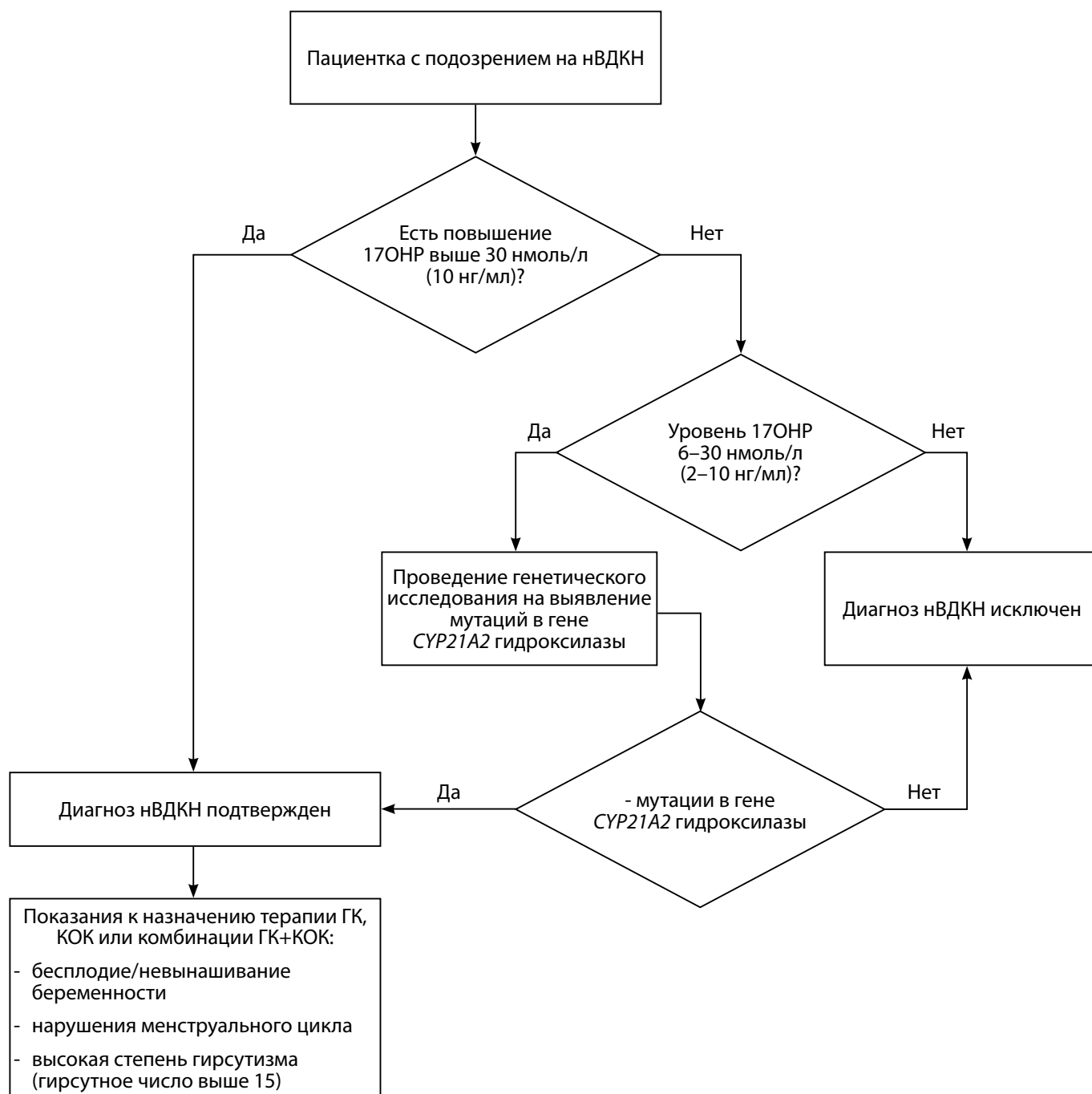
I. ОБЩАЯ СХЕМА



II. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕФИЦИТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ



III. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ДЕФИЦИТА 21- ГИДРОКСИЛАЗЫ (НВДКН)



ПРИЛОЖЕНИЕ В.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – заболевание, связанное с нарушением работы надпочечников. Надпочечники (НП) – парные органы небольших размеров, расположенные близко к почкам. Состоят из 2 основных частей: внутренняя часть – мозговой слой, вырабатывает адреналин и эта функция при ВДКН не нарушена. Наружный слой – корковый слой, именно там возникают нарушения, приводящие к развитию ВДКН.

В корковом слое вырабатываются гормоны (стероиды), которые поддерживают основные жизненные функции организма. Эти гормоны образуются из холестерина путем сложного, многоэтапного процесса и в конечном итоге, в корковом слое вырабатываются 3 группы гормонов: кортизол, альдостерон, мужские половые гормоны (андрогены).

Кортизол регулирует работу практически всех систем организма: кровообращение, ответ на стресс (в том числе при инфекции, травме) и много другое

Альдостерон: отвечает за поддержание в организме нормального уровня таких веществ, как калий, натрий.

Андрогены: вырабатываются в НП как у мужчин, так и у женщин, влияя на репродуктивное здоровье.

Работа НП контролируется головным мозгом (гипофизом, гипоталамусом). Если уровень кортизола в крови недостаточен для нормальной работы организма, это «распознается» гипоталамусом, сигнал передается гипофизу и в нем начинает вырабатываться гормон кортикотропин (АКТГ), который действует на корковый слой надпочечников – происходит выброс кортизола. Когда в организме достигается нормальный уровень кортизола, стимуляция гипофиза прекращается и выработка АКТГ снижается. Если пациент принимает препараты глюкокортикостероидов (синтетический кортизол) в таблетках, инъекциях, то гипоталамус под воздействием этих препаратов, снижает выработку АКТГ гипофизом, НП не стимулируются АКТГ и синтез кортизола в организме человека снижается. Если терапия по каким-то причинам проводится длительное время в больших дозах, то синтез «своего» кортизола прекращается.

Как было отмечено выше, процесс образования гормонов в НП многоэтапен и на каждом этапе работает свой фермент. Если хотя бы 1 фермент работает неправильно – развивается ВДКН. В конечном итоге, при ВДКН возникает недостаток образования в организме кортизола и, в ряде случаев, альдостерона, а андрогены синтезируются в организме в повышенном количестве. При низком уровне кортизола у пациентов с ВДКН повышается уровень АКТГ, который пытается «стимулировать» работу коры НП, возникает разрастание (гиперплазия) ткани НП.

Практически 90% случаев ВДКН связано с нарушением работы фермента, который называется 21-гидроксилаза. Это происходит из-за разных мутаций в гене, который «отвечает» за работу фермента. Т.е. ВДКН – это генетически обусловленное заболевание! При практически полном нарушении работы фермента – развивается классическая форма ВДКН. Классическая ВДКН это 2 вида (формы) заболевания: вирильная (дефицит кортизола, при нормальном образовании альдостерона, выраженное увеличение андрогенов в организме) и сольтеряющая (дефицит кортизола+дефицит альдостерона, выраженное увеличение андрогенов). При неполном нарушении фермента – возникает неклассическая форма ВДКН (только избыточное образование андрогенов, кортизол, альдостерон в норме).

Классическая форма ВДКН диагностируется с рождения, в РФ с 2006 г введен скрининг новорожденных на это заболевание. У новорожденных с сольтеряющей формой заболевания без лечения возникает снижение аппетита, потеря веса, рвота (сольтеряющие кризы). У новорожденных девочек из-за неправильной работы НП и образования большого количества андрогенов изменяются наружные половые органы по мужскому типу, что требует в ряде случаев проведение пластических операций. При вирильной форме не бывает сольтеряющих кризов, у девочек есть признаки нарушений наружных половых органов, у мальчиков в возрасте 2-4 лет возникают признаки быстрого роста и полового созревания. Дети без лечения сначала опережают сверстников в росте, но андрогены способствуют быстрому закрытию зон роста в костях и в конечном итоге, рост пациентов низкий.

Неклассическая форма ВДКН диагностируется у молодых женщин или подростков при обследовании на предмет нерегулярного менструального цикла или избыточного оволосения. У мужчин это состояние не вызывает никаких клинических признаков и не диагностируется.

Диагноз ВДКН ставится на основании комплексного обследования, включающего исследование уровня гормонов, в ряде случаев на пробе с АКТГ, генетического анализа, УЗИ, КТ/МРТ.

Дети и взрослые с классическими формами ВДКН должны пожизненно лечиться таблетками, содержащими кортизол – глюкокортикоидами. При постоянном лечении нормализуется уровень АКТГ и андрогенов в НП, нормализуется уровень кортизола в крови. При сольтеряющей форме заболевания дополнительно назначаются препараты альдостерона. Необходимо помнить, что кортизол важен для организма в любых стрессовых ситуациях: при заболеваниях, травмах, оперативных вмешательствах. При ВДКН в надпочечниках пациентов не происходит нормального образования кортизола, поэтому в стрессовых ситуациях необходимо увеличивать дозу глюкокортикоидов или вводить их внутримышечно или внутривенно. Четкий алгоритм действия должен дать лечащий врач пациента.

Пациентки с неклассической формой ВДКН требуют индивидуального подхода. У большинства пациенток главная жалоба – избыточный рост волос на теле, при этом менструальный цикл может быть нормальным и бесплодия может не быть. В таких случаях рекомендуют использовать различные методы эпиляции. В случае, когда у пациенток есть проблемы с зачатием или вынашиванием беременности или выраженное нарушение менструального цикла – решается вопрос о назначении глюкокортикоидов или оральных контрацептивов.

Необходимо отметить, что дозы препаратов подбираются индивидуально эндокринологом под контролем гормональных анализов крови. Динамическое обследование взрослых пациентов, как правило, проводится 1–2 раза в год. Обязательно надо проводить обследования для обнаружения осложнений заболевания или последствий неправильного лечения (состояние желудочно-кишечного тракта, наблюдение офтальмолога, гинекологическое и андрологическое обследование)

У взрослых пациентов с ВДКН естественно возникают вопросы, связанные с возможностью наследования заболевания их детьми. При слиянии сперматозоида и материнской яйцеклетки формируется геном плода. Каждая клетка плода содержит 23 пары хромосомы, при этом одна хромосома из пары от матери, другая от отца. Болезнь развивается если 2 хромосомы содержат поврежденный ген (2 мутации), если выявлена только 1 мутация (поврежден ген одной хромосомы), то такое состояние называется «здоровый носитель». Теперь рассмотрим ситуацию, когда в супружеской паре один из партнеров болен ВДКН. В случае, если другой партнер здоров, то ребенку передастся только 1 ген с мутацией и ребенок будет здоров. Если партнер тоже болен ВДКН или является здоровым носителем, то возможна ситуация рождения ребенка с ВДКН. Т.о. таким супружеским парам необходима консультация генетика и обследование партнера на предмет мутации в гене фермента 21 гидроксилазы.

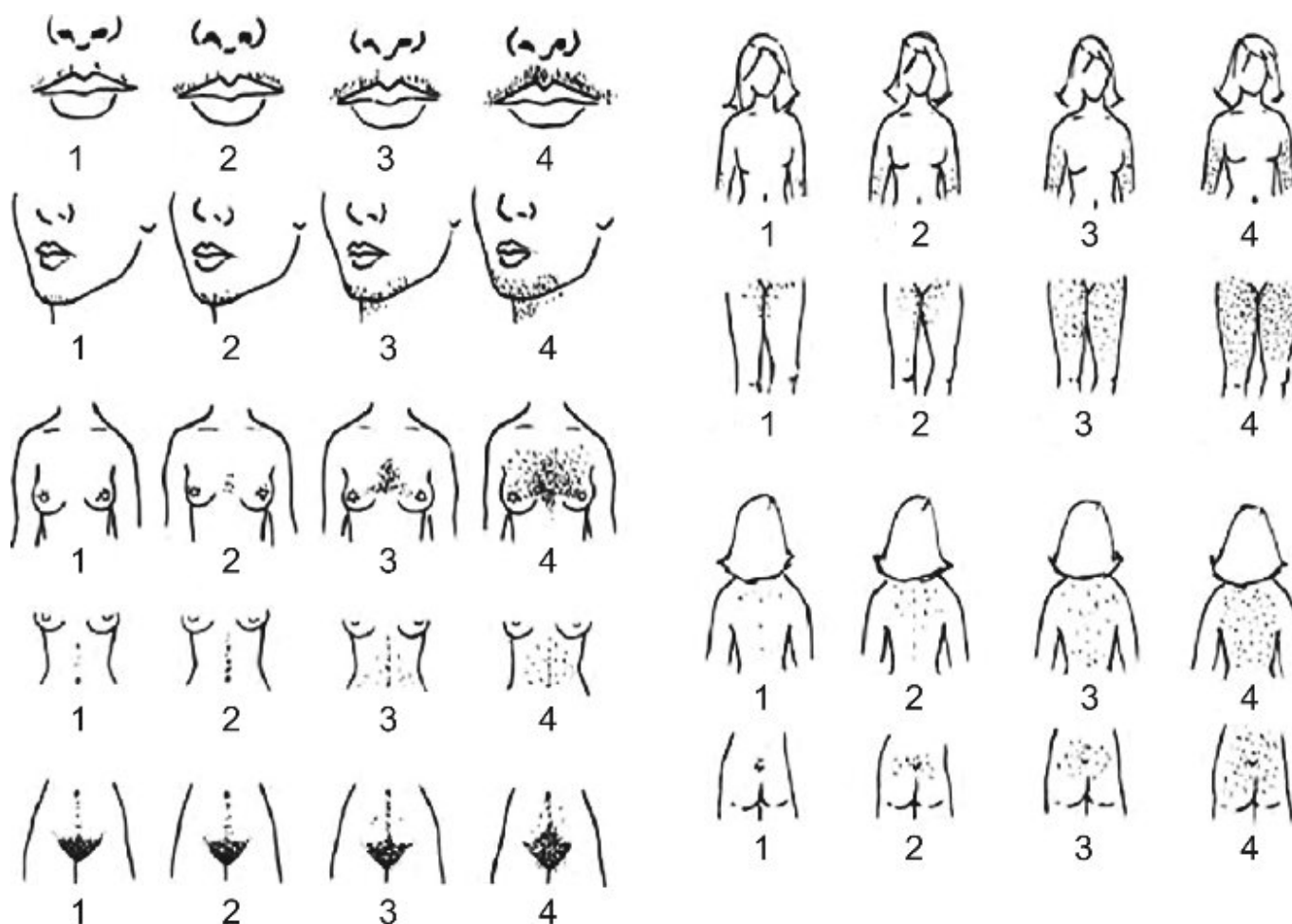
Частая ситуация при ВДКН – это психологические проблемы. Это заболевание, безусловно, является стрессом для членов семьи и взрослых пациентов. Специализированная психологическая помощь во многих странах является неотъемлемой частью работы с пациентами с ВДКН.

В заключении хотелось бы сказать, что ВДКН - заболевание, поддающееся лечению. При адекватной терапии и качественном наблюдении за пациентами они ведут нормальный образ жизни, полностью социально адаптируются, получают образование, создают семьи, воспитывают детей.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Г.1. Подсчет гирсутного числа по модифицированной шкале Ферримана-Голлвея



Шкала подсчета гирсутного числа Ферримана-Голлвея. В каждой из изображенных андроген-зависимых зон степень оволосения оценивается от 0 до 4. Затем цифры суммируются и получается гирсутное число (ГЧ) пациентки. Гирсутизм верифицируется при ГЧ ≥ 6

Г2. Характеристика глюко- и минералокортикоидных препаратов для лечения ВДКН

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Механизм действия и фармакологические эффекты. Механизм действия глюкокортикоидов основан на их связывании с внутриклеточными стероидными рецепторами, при этом гормоны регулируют экспрессию широкого спектра генов на транскрипционном и пост транскрипционном уровнях. Глюкокортикоиды играют важную роль в адаптации организма к стрессорным воздействиям внешней среды, оказывая многостороннее влияние на обмен веществ. Они способствуют развитию гипергликемии через несколько механизмов: стимулируют печеночный глюконеогенез; усиливают катаболизм белков, стимулируя высвобождение аминокислот — субстратов глюконеогенеза; снижают потребление и использование глюкозы жировой тканью; увеличивают эффективность действия гормонов, стимулирующих ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез. Глюкокортикоиды усиливают липолитическое действие катехоламинов и СТГ и повышают содержание свободных жирных кислот в плазме; оказывают анаболическое действие на обмен белков в печени и катаболическое — в мышцах, жировой и лимфоидной тканях, коже, костях. Они подавляют рост и деление фибробластов и синтез коллагена, за счет чего нарушают репаративную фазу воспаления; при их избытке усиливается костная резорбция, подавляется костеобразование, в результате чего снижается МПКТ. Глюкокортикоиды обладают сильным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. В системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники действует классический принцип «отрицательной обратной связи»: глюкокортикоиды подавляют образование кортикотропин-рилизинг-гормона и АКГГ. В эндокринологии основное показание для назначения глюкокортикоидов — заместительная терапия при недостаточности функции коры надпочечников.

По продолжительности действия препараты глюкокортикоидов разделяют на 3 группы: короткого действия (гидрокортизон), средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон) и длительного действия (дексаметазон). Кроме того, различна и биологическая активность препаратов (табл. Г2.1).

Таблица Г2.1. Сравнительная характеристика препаратов глюкокортикоидов и минералокортикоидов

Препараты	Стандартная таблетируемая форма, эквивалентная по глюкокортикоидной активности, мг	Активность		
		Глюкокортикоидная	Минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая
Гидрокортизон	20	1	1	+
Преднизолон	5	4	0,5	++
Метилпреднизолон	4	5	0,1	++
Дексаметазон	0,5	30	0,05	+++
Флудрокортизон	0,1	15	150	–

Фармакокинетика. При приеме внутрь глюкокортикоиды хорошо всасываются в ЖКТ, причем прием пищи мало влияет на их абсорбцию. Другие пути введения препаратов при лечении эндокринных заболеваний практически не используют, за исключением случаев острой надпочечниковой недостаточности (ОНН), когда гидрокортизон вводят парентерально. Несмотря на короткие $T_{1/2}$ в тканях глюкокортикоиды сохраняются гораздо дольше, в соответствии с чем их терапевтические эффекты достаточно длительные (табл. Г2.2).

Таблица Г2.2. Фармакокинетика препаратов глюкокортикоидов

Препарат	$T_{1/2}$ из плазмы крови, ч	$T_{1/2}$ из тканей, ч
Гидрокортизон	0,5–2	8–12
Преднизолон	2–4	12–36
Метилпреднизолон	2–4	12–36
Дексаметазон	5	36–54

Побочные эффекты. Частота развития и выраженность НПР глюкокортикоидов зависят от дозы и длительности их применения. Характерные побочные явления при парентеральном применении глюкокортикоидов обычно обратимы и могут быть устранены или уменьшены при снижении дозы.

Эндокринная система: угнетение функции надпочечников, вторичная ареактивность надпочечников и гипофиза различного генеза, развитие синдрома Иценко–Кушинга, нарушения менструального цикла, снижение толерантности к глюкозе, проявление латентного сахарного диабета (СД), повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических средствах у больных СД (табл. Г2.3).

ЖКТ: пептическая язва с возможным прободением и кровотечением, панкреатит (тошнота, рвота), вздутие живота, эрозивный/язвенный эзофагит; повышение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови (обычно эти изменения незначительны, не связаны с какими-либо клиническими синдромами и обратимы после прекращения лечения).

Сердечно-сосудистая система: ХСН у больных с соответствующей предрасположенностью, повышение артериального давления (АД), у больных с острым и подострым инфарктом миокарда — распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Нервная система: повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва, судороги, головноекружение, головная боль, делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя.

Органы чувств: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления (ВГД), глаукома с возможным повреждением зрительного нерва, экзофтальм, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз.

Обмен веществ: отрицательный азотистый баланс, обусловленный катаболизмом белков.

Опорно-двигательная система: «стероидная» миопатия, снижение мышечной массы, остеопороз, разрывы сухожилий, в особенности ахиллова сухожилия, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз эпифизов бедренной и плечевой кости, патологические переломы длинных костей.

Кожные покровы: медленное заживление ран, истончение и снижение прочности кожи, петехии, экхимозы, эритема лица, возможное подавление реакции при кожных тестах, гирсутизм, повышенное потоотделение.

Аллергические реакции: генерализованные (кожная сыпь/крапивница).

Другие: повышение аппетита, икота, аритмии, гиперкоагуляция, тромбозы, трофические изменения роговицы, повышенное выведение кальция, гипокальциемия, развитие или обострение инфекционных заболеваний.

Синдром «отмены»: если у пациента, длительно принимающего глюкокортикоиды, быстро уменьшать дозу препарата, могут развиваться признаки надпочечниковой недостаточности, артериальная гипотензия и смерть. Кроме того, возможно развитие синдрома «отмены», не связанного с надпочечниковой недостаточностью (анорексия, тошнота, рвота, летаргия, головная боль, лихорадка, артралгия, десквамация эпителия, миалгия, снижение массы тела, снижение АД).

Таблица Г2.3. Лекарственные взаимодействия глюкокортикоидов

Препараты	Эффекты
Блокаторы кальциевых каналов, хинидин, эритромицин, индинавир	Снижение эффективности перечисленных препаратов
НПВП	Возрастание риска формирования язв в ЖКТ
Индукторы фермента CYP3A4 (например, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин) или препаратов, повышающих метаболический клиренс глюкокортикоидов (эфедрин и аминоглютетимид)	Ослабление действия глюкокортикоидов
Ингибиторы фермента CYP3A4 (кетоконазол, макролидные антибиотики и др.)	Увеличение концентрации глюкокортикоидов в крови
Гипогликемические, антигипертензивные препараты, празиквантель и калийвыводящие диуретики	Глюкокортикоиды уменьшают терапевтическое действие перечисленных препаратов
Гепарин, албендазол, калийсберегающие диуретики	Повышение активности перечисленных препаратов
Непрямые антикоагулянты	Изменения свертываемости крови
Антагонисты β_2 -адренорецепторов, тиазидные диуретики, фуросемид, этакриновая кислота, ингибиторы карбоангидразы, амфотерицин	Применение высоких доз глюкокортикоидов увеличивает риск развития гипокалиемии
Антациды	Уменьшают всасывание глюкокортикоидов при приеме внутрь
Салицилаты	Увеличение почечного клиренса салицилатов
Оральные контрацептивы, антигипертензивные препараты	Увеличение $T_{1/2}$ глюкокортикоидов
Талидомид	Возможно развитие токсического эпидермального некролиза
Сердечные гликозиды	Глюкокортикоиды могут повышать риск возникновения аритмии или дигиталисной интоксикации
Соматропин	Замедление абсорбции соматропина
Этанол, этанолсодержащие препараты	Увеличение частоты появления или интенсивности эрозивно-язвенных поражений ЖКТ

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ.

Основная функция минералокортикоидов — задержка в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. Главный орган-мишень этих гормонов — почка, где они усиливают активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках, стимулируя экспрессию гена Na^+/K^+ -АТФазы. Кроме того, минералокортикоиды способствуют выделению почками ионов калия, водорода и аммония. Для заместительной терапии минералокортикоидной недостаточности в настоящее время применяется только флудрокортизон.

Фармакокинетика. После приема внутрь флудрокортизон быстро и полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} флудрокортизона в плазме достигается приблизительно через 2 ч. Связывание с белками плазмы — 42%. Метаболизируется в печени. Выводится почками в виде неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ из плазмы — 3,5 ч. Легко проходит гистогематические барьеры. $T_{1/2}$ — 18–36 ч. Незначительная часть экскретируется при лактации.

Особенности применения. Препарат эффективен при приеме внутрь и обладает мощным минералокортикоидным действием, сопоставимым с альдостероном. При беременности может потребоваться увеличение дозы флудрокортизона, поскольку значительно повышается уровень прогестерона — антагониста минералокортикоидных рецепторов. Иногда дозу флудрокортизона приходится увеличивать в летнее время (особенно в условиях жаркого климата) из-за больших потерь с потом натрия и воды.

Побочное действие.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: АГ, периферические отеки, гипертрофия левого желудочка сердца, недостаточность кровообращения, гипернатриемия, гипокальциемия, аритмии, брадикардия, изменения на ЭКГ, характерные для гипокалиемии, гиперкоагуляция, тромбозы, облитерирующий эндартериит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: мышечная слабость, стероидная потеря мышечной массы, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головок бедренной и плечевой костей, патологические переломы длинных трубчатых костей.

Со стороны ЖКТ. Стероидная язва с возможным прободением и кровотечением, панкреатит; метеоризм, язвенный эзофагит, нарушения пищеварения, тошнота, повышение или снижение аппетита, рвота, икота, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ.

Со стороны кожи: угри, замедленное заживление ран; истончение кожи; петехии и гематомы, эритема, повышенная потливость, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, экхимозы, гипер- или гипопигментация, склонность к развитию пиодермии и кандидоза.

Со стороны ЦНС: повышение ВЧД, судороги, головокружение, головная боль, нарушения сна.

Со стороны органов эндокринной системы: вторичная надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарная недостаточность, синдром Кушинга, нарушения менструального цикла; НТГ; манифестация латентного СД и повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у больных с СД; гирсутизм.

Со стороны органа зрения: задняя субкапсулярная катаракта, увеличение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы.

Со стороны психической сферы: мании или делириозный синдром.

Метаболические нарушения: отрицательный азотистый баланс; гипергликемия; глюкозурия, повышенное выведение Ca^{2+} , гипокалиемический синдром.

Прочие: анафилактические реакции; увеличение массы тела; маскировка симптомов инфекционных заболеваний; обмороки; развитие или обострение инфекций (появлению этой нежелательной побочной реакции (НПР) способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация); лейкоцитурия; синдром «отмены».

Таблица Г2.4. Взаимодействие флудрокортизона с другими лекарственными средствами

Препарат	Эффекты
Системные глюко- и минералокортикоиды	Повышает эффективность (и токсичность)
Анаболические стероиды, андрогены	Снижает эффективность, увеличивает гепатотоксичность, повышает риск развития периферических отеков, угрей (применять осторожно болезнях печени и сердца)
Сердечные гликозиды и препараты, вызывающие гипокалиемию (диуретики, амфотерицин В)	Усиливает вероятность НПР
Натрийсодержащие препараты	Возрастает риск развития периферических отеков и гипертензии
Ацетилсалициловая кислота и другие НПВП	Повышается риск изъязвления слизистой оболочки желудка
Барбитураты, противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин), рифампицин	Ускоряют метаболизм кортикостероидов (путем индукции микросомальных ферментов) и ослабляют их действие

Окончание таблицы Г2.4

Препарат	Эффекты
КОК, содержащие эстрогены	Замедляют метаболизм, увеличивают $T_{1/2}$ и усиливают действие флудрокортизона
Антигистаминные препараты	Ослабляют действие флудрокортизона
Антикоагулянты (производные кумарина, индандион, гепарин), стрептокиназа, урокиназа	Взывают снижение, а у некоторых больных — повышение эффективности флудрокортизона
Трициклические антидепрессанты	Могут усиливать психические нарушения, связанные с приемом флудрокортизона (не следует назначать их для лечения данных нарушений)
Эфедрин	Может ускорять метаболизм кортикостероидов (возможна коррекция дозы флудрокортизона)
Пероральные гипогликемические средства и инсулин (возможна коррекция дозы гипогликемических средств)	Ослабляет гипогликемическое действие
Калийсберегающие диуретики, слабительные средства	Ослабляет действие
Иммунодепрессанты	Повышается риск развития инфекции, лимфом и других лимфопролиферативных заболеваний
Совместное применение с деполяризующими миорелаксантами	Флудрокортизон может способствовать усилению блокады синапсов и приводить к увеличению продолжительности нервно-мышечной блокады за счет гипокальцемии
Применение вакцин, содержащих живые вирусы	Возможна репликация вирусов (развитие вирусных заболеваний) и снижение выработки антител (одновременное применение не рекомендуется)
Другие вакцины в сочетании с флудрокортизоном	Повышают риск неврологических осложнений и снижают выработку антител

Таблица Г2.5. Схема коррекции заместительной терапии при ВДКН

Условие	Действие
Лихорадка	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при $t \geq 38^\circ\text{C}$, в 3 раза при $t \geq 39^\circ\text{C}$ до нормализации (обычно 2-3 дня); повышенное употребление электролит-содержащих жидкостей
Гастроэнтерит или травма (прием оральных форм невозможен)	Гидрокортизон в/м 100 мг в сутки (например, утром 50 мг, днем 25 мг и вечером 25 мг)
Хирургическое лечение (несложное; малоинвазивные процедуры, например эзофагогастродуоденоскопия, экстракция зуба)	Гидрокортизон в/м 50-75 мг в сутки обычно 1 - 2 дня (например, 25-50 мг за 15-30 минут до вмешательства и 25 мг после вмешательства)
Большое хирургическое вмешательство под общим наркозом, травма, роды или болезнь, которая требует интенсивной терапии	Гидрокортизон* 100 мг в/в болюсно, далее непрерывное введение 200 мг в сутки (или по 50 мг каждые 6 ч в/в или в/м); непрерывное введение жидкостей (5% декстроза и 0,9 или 0,45% NaCl) После родов без осложнений – обычно переводят на прием пероральных ГКС в обычных для пациента дозах. При гладком течении послеоперационного периода в первые три дня внутримышечно вводят 100–150 мг гидрокортизона в сутки, затем 3–5 дней — 75–100 мг в сутки, после чего пациента переводят на таблетированные препараты по обычной схеме.
Аддисонический криз	См. текст далее

*гидрокортизона сукцинат натрия

Г3. Алгоритм лечения острой надпочечниковой недостаточности при ВДКН**Экстренные меры.**

- Установление внутривенного доступа.
- В/в введение 2–3 л 0,9% раствора натрия хлорида (со скоростью 1 л в час). Обязательно мониторировать признаки перегрузки жидкостью (артериальное давление, центральное венозное давление, диурез, электролиты крови, хрипы в легких).
- В/в введение гидрокортизона (100–150 мг немедленно и далее каждые 6 час).

Меры после стабилизации состояния пациента.

- Продолжение в/в введение 0,9% р-ра натрия хлорида с уменьшением объема и скорости инфузии (в течение 24–48 час), после восстановления ОЦК – дополнительное введение 5% р-ра декстрозы (0,5–1 л).
- Постепенное уменьшение дозы глюкокортикоидов (в течение 1–3 дней).
- Начало заместительной минералокортикоидной терапии (флудрокортизон 0,1 мг/сут.) при парентеральной дозе гидрокортизона менее 100 мг/сут, прекращении введения 0,9% р-ра натрия хлорида или переходе на пероральный прием гидрокортизона.
- Поиск и лечение этиологического фактора (вероятных инфекций), приведших к острой надпочечниковой недостаточности.

Дальнейшее ведение

После стабилизации состояния пациента и снижения суточной дозы гидрокортизона менее 100 мг в сутки пациента переводят на постоянную заместительную гормональную терапию таблетированными препаратами гидрокортизона.

Таблица Г3. Заместительная терапия при острой надпочечниковой недостаточности при ВДКН

Препарат	Применение
Догоспитальный этап	
Гидрокортизон (препарат выбора)	Внутривенно (<i>гидрокортизона сукцинат натрия</i>) или внутримышечно, 100–150 мг
Дексаметазон или преднизолон	Внутривенно, 4–8 мг струйно на догоспитальном этапе Внутривенно, 40 мг струйно на догоспитальном этапе
1 сутки	
Гидрокортизон (препарат выбора)	Внутривенно или внутримышечно, 100–150 мг каждые 6 ч, максимальная суточная доза — 800–1000 мг
2–5 сутки	
Гидрокортизон	При АД 100 мм рт ст и выше перевод на внутримышечное введение, 50–75 мг каждые 6–8 ч, с последующим снижением дозы каждые сутки (25–50 мг 2–4 раза в сутки). При дозе менее 100 мг – добавление флудрокортизона 0,05–0,2 мг/сут
Последующие дни	
Гидрокортизон + флудрокортизон	Перевод на пероральный прием • Внутрь, 40 мг утром и 20 мг в 18:00, постепенное снижение дозы до стандартной заместительной (до 40 мг гидрокортизона (10 мг преднизолона) в сутки) • Внутрь, 0,05–0,2 мг в сутки (обычно 0,1 мг /сут)

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есаян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутурина Л.В. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 345–382. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12787>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI, Uvarova EV, Esayan RM, Andreeva EN, Uzhegova ZA, Kareva MA, Kalinchenko NY, Shifman BM, Fadeev VV, Biryukova EV, Antsiferov MB, Suplotova LA, Kiseleva TP, Yarmolinskaya MI, Suturina LV. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):345–382. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12787>

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>