

**Obesity
and
Metabolism**



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Можирение и метаболизм

4

Новости

7

Научные
исследования

92

Случай
из практики

96

Научные
обзоры



Научно-практический
журнал

том 19

1 2022

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

Год основания: 2004

ИНДЕКСАЦИЯ:

Scopus
Google Scholar
РИНЦ
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

CiteScore 2020	0.8
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2020	1,385

РЕКОМЕНДОВАН ВАК: Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Редактор электронной версии: Шифман Б.М.
E-mail: omet@endojournals.ru
Телефон: +7(906)702-71-08

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатные Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Литературный редактор,
корректор: Селиверстова Е.В.
Верстка и оформление: Тюрина А.И.
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 15.04.2022 г.
Подписано в печать 15.05.2022 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-59669 от 23.10.2014 г.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
Э18351 – подписной индекс

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Илья Саввич Галкин «За чтением»

ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Ожирение и метаболизм

Том 19, №1

Январь-Март

2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

РОМАНЦОВА Т.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ДЗЕРАНОВА Л.К., д.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Андреева Е.Н., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Бобров А.Е., профессор (Москва, Россия)
Бутрова С.А., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ветшев П.С., профессор (Москва, Россия)
Вознесенская Т.Г., профессор (Москва, Россия)
Голимбет В.Е., доктор биол. наук (Москва, Россия)
Григорьян О.Н., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ивашкин В.Т., академик РАН (Москва, Россия)
Мкртумян А.М., профессор (Москва, Россия)
Мокрышева Н.Г., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Насонов Е.Л., академик РАН (Москва, Россия)
Петеркова В.А., академик РАН (Москва, Россия)
Пигарова Е.А., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Полуэктов М.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Реброва О.Ю., профессор (Москва, Россия)
Симонова Г.И., профессор (Москва, Россия)
Сыркин А.Л., профессор (Москва, Россия)
Трошина Е.А., член-корр. РАН (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН (Москва, Россия)
Яшков Ю.И., доктор мед. наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

INDEXATION

Scopus
Google Scholar
RSCI
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

SCOPUS metrics	CiteScore 2020	0.8
	SJR 2020	0.154 (Q4)
	SNIP 2020	0.283

Scopus coverage years: from 2016 to 2021

CONTACTS:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia
Online version editorial manager: Boris M. Shifman
E-mail: omet@endojournals.ru
Phone: +7(906)702-71-08

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

Copyeditor, proofreader: Seliverstova E.V.
Layout editor: Tyurina A.I.

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>
318351 - subscription index

DISTRIBUTION

Gold Open Access, under the Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License
(CC BY-NC-ND 4.0).

APC

The journal doesn't have any Article-processing charges
or article submission charges.

On the front cover page:
Ilya Savvich Galkin "Reading"

Obesity and metabolism

Vol. 19, Issue 1 January-March 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan I. DEDOV, MD, PhD, Professor, academician of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Melnichenko G.A., MD, PhD, Professor, academician of RAS (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

Dzeranova L.K., MD, PhD (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Romantsova T.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow, Russia)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Mkrtyumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Mokrysheva N.G., MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS (Moscow)
Nasonov E.L., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Peterkova V.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Pigarova E.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
Rebrova O.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Simonova G.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Syrkin A.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Treshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Voznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

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)
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)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

НОВОСТИ		NEWS
БОРЬБА С ОЖИРЕНИЕМ КАК ФОКУС РАЗВИТИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	4	FIGHTING OBESITY AS A DIRECTION OF NATIONAL HEALTH CARE DEVELOPMENT
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ RS7903146 TCF7L2, RS1042714 ADRB2 С ИЗМЕНЕНИЕМ ЖИРОВОГО КОМПОНЕНТА ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕРАПИИ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА Ф.В. Валеева, М.С. Медведева, Т.А. Киселева, К.Б. Хасанова, Г.Ф. Габидинова	7	ASSOCIATION OF RS7903146 TCF7L2, RS1042714 ADRB2 WITH THE CHANGES IN BODY FAT MASS IN DIFFERENT TYPES OF THERAPY OF EARLY CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS Valeeva F.V., Medvedeva M.S., Kiseleva T.A., Khasanova K.B., Gabidinova G.F.
ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ О.В. Поварова, Е.А. Городецкая, О.Ю. Куляк, А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова, Е.И. Каленикова, О.С. Медведев	19	SUBSTANTIATION OF APPROACHES TO THE CORRECTION OF LIPID METABOLISM DISORDERS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN WITH EXOGENOUS OBESITY Povarova O.V., Gorodetskaya E.A., Kulyak O.Y., Demyanenko A.N., Alimova I.L., Kalenikova E.I., Medvedev O.S.
ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова, Г.А. Батищева, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, А.И. Артющенко, А.В. Бессонова	27	CHARACTERISTICS OF BLOOD PRESSURE LEVEL IN CHILDREN WITH DIFFERENT BODY WEIGHT Chubarov T.V., Peterkova V.A., Batischeva G.A., Zhdanova O.A., Sharshova O.G., Artyushchenko A.I., Bessonova A.V.
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОСТОЯННЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА А.А. Бичкаев, Н.И. Волкова, Ф.А. Бичкаева	35	GENDER CHARACTERISTICS OF THE PARAMETERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND PANCREATIC HORMONES IN PERMANENT RESIDENTS OF THE ARCTIC REGION, TAKING INTO ACCOUNT AGE Bichkaev A.A., Volkova N.I., Bichkaeva F.A.
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ О.Г. Гилева, Е.Г. Бутолин, М.В. Терещенко, В.Г. Иванов	47	EVALUATION OF INDICATORS OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN RATS DEPENDING ON THE TYPE OF HIGH-CALORIE DIET Gileva O.G., Butolin E.G., Tereshchenko M.V., Ivanov V.G.
ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК С РАЗЛИЧНЫМ КОМПОНЕНТНЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА, ДВИГАТЕЛЬНЫМ И ПИЩЕВЫМ ПОВЕДЕНИЕМ О.В. Филатова, Е.В. Куцева, И.Ю. Воронина	53	THE PECULIARITIES OF THE HEART RATE REGULATION IN BOYS AND GIRLS WITH DIFFERENT BODY COMPOSITION, MOTOR AND EATING BEHAVIOR Filatova O.V., Kutseva E.V., Voronina I.Y.
ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ШКОЛЬНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У УЧАЩИХСЯ С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА И.Е. Штина, С.Л. Валина, О.Ю. Устинова, Д.А. Эйсфельд	62	CHARACTERISTICS OF AUTONOMIC STATUS AND SCHOOL ANXIETY IN SCHOOLCHILDREN WITH INCREASED BODY MASS INDEX Shtina I.E., Valina S.L., Ustinova O.Y., Eisfeld D.A.
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МР-ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ П.И. Кузнецова, Т.И. Романцова, О.В. Логвинова, Е.С. Цветкова, Е.И. Кремнева, Е.А. Трошина, М.М. Танащян	74	FUNCTIONAL BRAIN MRI IN THE SETTING OF DRUG CORRECTION OF OBESITY Kuznetsova P.I., Romantsova T.I., Logvinova O.V., Tsvetkova E.S., Kremneva E.I., Troshina E.A., Tanashyan M.M.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АМПЛИТУДНО-ФАЗОВЫХ ПАРАМЕТРОВ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА А.Е. Южакова, А.А. Нелаева, Ю.В. Нелаева, Д.Г. Губин	83	USING AMPLITUDE-PHASE PARAMETERS OF CIRCADIAN RHYTHMS AS DIAGNOSTIC MARKERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Nelaeva Y.V., Gubin D.G.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ — ВСЕГДА ЛИ ЕСТЬ СВЯЗЬ? А.К. Еремкина, С.С. Мирная	92	HYPERCALCIURIA AND HYPERPARATHYROIDISM — IS THERE ALWAYS A CONNECTION? Eremkina A.K., Mirnaya S.S.
ОБОЗРЫ		REVIEWS
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина	96	THE PREVALENCE OF OBESITY IN THE ADULT POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION (LITERATURE REVIEW) Alferova V.I., Mustafina S.V.
ФАСТФУД И ОЖИРЕНИЕ – ПОД УГРОЗОЙ ДЕТИ И ПОДРОСТКИ? А.Ш. Цутиева, Ф.Х. Дзгоева	106	FAST FOOD AND OBESITY: RISKS TO CHILDREN AND ADOLESCENTS? Tsutiyeva A.S., Dzgoeva F.K.
ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ: В ФОКУСЕ ВИТАМИН D Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Л.Я. Рожинская	116	EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY ON BONE METABOLISM: FOCUSING ON VITAMIN D Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Y.
ВИТАМИН D — ВОПРОСЫ ВСАСЫВАНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Д.А. Яценко	123	ABSORPTION AND METABOLISM OF VITAMIN D IN HEALTH AND IN GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES Pigarova E.A., L.K. Dzeranova L.K., Yatsenko D.A.

БОРЬБА С ОЖИРЕНИЕМ КАК ФОКУС РАЗВИТИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках Всероссийского марафона здорового образа жизни «Победим ожирение, объединив усилия» 22 марта 2022 г. состоялся круглый стол по разработке лечебно-профилактических мер снижения бремени от ожирения и сахарного диабета 2 типа как фокуса развития национального здравоохранения и социальной политики.

В его работе приняли участие ведущие специалисты «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в области лечения ожирения, представители экспертных, медицинских и общественных объединений, в фокусе внимания которых находятся российские граждане с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями.

ТРОЕКРАТНЫЙ РОСТ ЗА 40 ЛЕТ

Как отметили участники мероприятия, увеличение активной трудовой продолжительности жизни, а также снижение темпов прироста первичной заболеваемости ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2) и доли граждан с ожирением являются важными задачами, формирующими повестку в сфере национального здравоохранения и социальной политики в Российской Федерации.

Данные медицинских наблюдений свидетельствуют, что с 1975 по 2016 гг. распространенность ожирения во всем мире практически утроилась. Согласно результатам крупнейшего Российского эпидемиологического исследования NATION, проведенного под эгидой НМИЦ эндокринологии, а также популяционного исследования ЭССЕ-РФ, инициированного терапевтами и кардиологами России, распространенность ожирения в нашей стране среди активного трудоспособного населения достигла 30% (около 40 млн человек).

По опубликованным Всемирной организацией здравоохранения сведениям, в 2016 г. более 1,9 млрд жителей планеты старше 18 лет имели избыточную массу тела, причем свыше 650 млн человек из этой когорты страдали ожирением. В России ежегодно в категорию страдающих ожирением попадают около 517 тысяч человек, и, что особенно печально, 340 тысяч человек из них — это граждане трудоспособного возраста.

На круглом столе была представлена мировая детская статистика по ожирению, и она в буквальном смысле шокирует. За период с 1975 по 2016 гг. распространенность ожирения среди детей и подростков в мире выросла с 4 до 18%! И уже к 2016 г. более 340 млн детей и подростков в возрасте 5–18 лет страдали избыточной массой тела, то есть вошли в группу больных ожирением. Не обошла беда и Россию. В 2020 г., к примеру, в Оренбургской области на 100 тысяч детей приходилось 3123,7 ребенка с ожирением, в Костромской области — 2383,2, в Рязанской — 2319,5.

— Ожирение приводит к снижению качества и продолжительности жизни, развитию СД2, черевато сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушением репродуктивной функции, сопряжено с огромными потерями в экономике из-за ранней инвалидизации, снижения производительности труда, преждевременной смертности, что крайне негативно отражается на показателях здоровья населения страны. Одновременно с этим существенно выросла частота тесно ассоциированных с ожирением заболеваний — СД2 и сердечно-сосуди-



Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
член-корреспондент РАН
Наталья Георгиевна Мокрышева

стых осложнений, представляющих собой закономерный результат прогрессирования метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность, вызываемую накоплением висцерального жира, играющего ключевую роль в патогенезе сопряженных с ожирением болезней, — комментирует ситуацию директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России член-корреспондент РАН Наталья МОКРЫШЕВА.

СМЕРТНОСТЬ И СНИЖЕНИЕ ВВП

Избыточная масса тела негативно влияет на здоровье людей, вызывает ряд специфических заболеваний и усугубляет течение хронических нозологий, а также приводит к преждевременной смертности в популяции. В среднем по странам — членам организации экономического содружества и развития 61 человек на 100 тысяч населения ежегодно умирает преждевременно из-за избыточной массы тела. Эксперты отмечают, что преждевременная смертность ниже в странах с низкой распространенностью избыточной массы тела и, наоборот, высокой ожидаемой продолжительностью жизни, таких как Япония и Корея. Участники круглого стола согласились с имеющимся прогнозом, что в общей сложности 3 млн человек ежегодно будут умирать преждевременно в 52 странах из-за избыточной массы тела в течение предстоящих 30 лет.



В Российской Федерации прогнозируется наибольшее количество преждевременных смертей на 100 тыс. человек в ближайшие 30 лет, согласно данному докладу, — порядка 140 летальных исходов на 100 тысяч населения, т.е. более 200 тысяч летальных случаев в год. В допандемийные 2018–2019 гг. эта цифра составляла бы 10–11% общей смертности по стране.

По данным за 2015 г., связанная с ожирением доля затрат государства на ведение и лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда и СД2 превышала 369,5 млрд рублей. В ближайшие 30 лет ожидается потеря почти 4% ВВП России по причинам, связанным с ожирением.

— Примечательно, что в период распространения коронавирусной инфекции именно люди с ожирением и коморбидными состояниями оказались в группе повышенного риска, что потребовало со стороны государства разработки специальных мер для сохранения их здоровья и профилактики заболеваемости. Опыт пандемии показал, что в зоне повышенного внимания государства должны находиться все аспекты, которые могут влиять на здоровье и качество жизни людей с ожирением, — подчеркнула в своем выступлении Наталья Георгиевна МОКРЫШЕВА.

Избыточная масса тела и связанные с ней неинфекционные заболевания оказывают негативное влияние на рынок труда и экономику. Учеными НМИЦ эндокринологии обнаружено, что наличие в любой возрастной и образовательной группе хотя бы одного хронического заболевания приводит к 8% снижению вероятности трудоустройства. Степень нетрудоспособности особенно высока в случае инсульта (до -20% у мужчин) и при других сердечно-сосудистых заболеваниях (-4%).

Лица, имеющие по крайней мере два хронических заболевания, примерно на 17% реже работают. В случае трудоустройства лица с хроническими заболеваниями имеют на 1,5% более высокий уровень невыходов на работу.

Сахарный диабет оказывает наиболее пагубное влияние на трудовую активность и занятость, так как при этом заболевании, являющемся следствием запущенного ожирения, на 3,4% возрастает уровень временной потери трудоспособности. Люди хотя бы с одним хроническим заболеванием почти на 20% чаще выходят на пенсию досрочно.

«ДВУЛИКАЯ» СТАТИСТИКА

Анализируя статистическую достоверность учета заболеваемости ожирением в Российской Федерации, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» — директор Института диабета академик РАН Марина ШЕСТАКОВА обратила внимание на то, что, по данным РОССТАТА, эпидемиологические показатели распространенности ожирения различаются в зависимости от методики сбора информации. Так, согласно данным обращаемости больных в медицинские учреждения с диагнозом ожирения, этой нозологией страдают всего лишь 1,5% граждан, тогда как по данным эпидемиологических выборочных наблюдений среди населения домохозяйств наличие ожирения фиксируется у намного большего количества населения — от 20 до 26%.

Вероятные причины низкой диагностики ожирения по медицинским формам РОССТАТА могут быть обусловлены несколькими причинами. В частности, тем фактом, что в статалон медицинского учреждения выносятся только одно основное заболевание по коду МКБ-10, а ожирение, как правило, является сопутствующим заболеванием. При этом немалая когорта больных с ожирением получают лечение в частных клиниках, которые вообще не заполняют статалонов, а основная масса «тяжеловесов» и вовсе не обращаются к врачам, занимаясь самолечением (через интернет, используя рекомендованные диеты, посещая фитнес и прочее).

Заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» — директор Института клинической эндокринологии, член-корреспондент РАН Екатерина ТРОШИНА выступила на круглом столе с обзорным докладом «Ожирение в клинических рекомендациях и в системе государственных гарантий». Екатерина Анатольевна подчеркнула, что на сегодняшний день, согласно нормативным документам, целями лечения ожирения являются снижение массы тела до такого уровня, при котором достигается максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением, а также поддержание достигнутого результата и улучшение качества жизни. Основной фокус делается на профилактику. Рекомендуются снижение массы тела на 5–10% за 3–6 мес терапии и удержание результата в течение года, что позволяет уменьшить риски для здоровья, а также улучшить течение заболеваний, ассоциированных с ожирением. Большую (15–20% и более) потерю массы тела можно рекомендовать для пациентов с индексом массы тела, более или равным 35 кг/м², при наличии коморбидных заболеваний.

В рамках круглого стола были также заслушаны доклады генерального директора ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России д.м.н., профессора Виталия ОМЕЛЬЯНОВСКОГО («Клинико-экономическая эффективность хирургического лечения ожирения»), президента Общества бариатрических хирургов России д.м.н. Бекхана ХАЦИЕВА («Состояние бариатрической хирургии по данным национального бариатрического реестра»), психотерапевта, действительного члена профессиональной психотерапевтической лиги доцента Ларисы РУДИНОЙ.

Обсуждены вопросы ведения пациентов с ожирением и сахарным диабетом («Междисциплинарное взаимодействие в рамках ведения пациентов с ожирением», Шестакова Екатерина Алексеевна, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, к.м.н.; «Реабилитация пациента в постбариатрическом периоде», Ершова Е.В., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, к.м.н.; «Участие клинического психолога в ведении пациентов с морбидным ожирением (от профилактики до реабилитации)», Рудина Л.М., психотерапевт, действительный член профессиональной психотерапевтической лиги, к.п.н.; «Отдаленные результаты бариатрической хирургии», Синеокая М.С., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, к.м.н., и Неймарк А.Е., заведующий НИЛ хирургии метаболических нарушений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н.

ИТОГИ ДИСКУССИИ

По мнению участников концептуально-практической дискуссии по ожирению, одной из возможностей снижения преждевременной смертности и ведения активного социально-экономического образа жизни для людей, имеющих ожирение и коморбидные состояния, является **разработка комплекса лечебно-профилактических мер, направленных на лечение и предотвращение распространения заболеваний.**

Отмечено, что мероприятия по снижению темпов прироста первичной заболеваемости ожирением и доли граждан с ожирением нашли отражение в **Государственной программе «Развитие здравоохранения»** (Протокол заседания Правительства от 21.09.2021 № 29). Участники круглого стола единодушны в позиции, что именно **комплексный подход и целенаправленная политика, направленная на совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с ожирением,** могут стать ключевыми факторами в достижении национальной цели по сбережению населения, укреплению здоровья и благополучия людей, увеличению качественной продолжительности жизни в России, недопущению распространения неинфекционной пандемии в виде сахарного диабета и заболевания-предшественника, которым является ожирение.

По итогам круглого стола была сформирована **Резолюция, обобщившая Комплекс мер, направленных**

на повышение качества и доступности профилактики и лечения, в том числе хирургического, ожирения в качестве вторичной профилактики.

Эксперты сошлись во мнении, что необходимо начать разработку Программы профилактики и лечения ожирения, создавать специальные междисциплинарные центры по борьбе с ожирением, в том числе в регионах, разработать комплекс мер по изменению отношения населения и врачей к проблеме ожирения и формированию активной позиции, направленной на сохранение здоровья как важнейшей жизненной ценности у населения.

В числе других коллегиальных предложений, принятых на круглом столе в НМИЦ эндокринологии, — включение **комплексных мер вторичной профилактики ожирения,** в том числе хирургических методов лечения, и требования о снижении в перспективе доли граждан с морбидным ожирением в Федеральный проект **«Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек».**

Речь также идет о специальных мерах Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом», над включением которого в структуру национального проекта «Развитие здравоохранения» в настоящее время работает во главе с НМИЦ эндокринологии Минздрава России и Российской ассоциацией эндокринологов все эндокринологическое сообщество страны.

Справочно

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения России создан в феврале 1925 г. и в настоящее время является национальным медицинским и научным центром — высокотехнологичным лидером в области эндокринологии и диабетологии, детской эндокринологии, онкоэндокринологии, репродуктивной эндокринологии и подготовки кадров по этим медицинским направлениям.

В Центре внедрены все прогрессивные технологии международного уровня, позволяющие применять индивидуальный (персонализированный) подход к обследованию и лечению каждого конкретного больного в соответствии с принципами доказательной медицины. Госпитализация в НМИЦ эндокринологии возможна на основании государственных программ — ОМС, ДМС, ВМП (квота) и на договорной основе.

НМИЦ эндокринологии оснащен уникальной клинической базой, не имеющей аналогов в мире. Стационарную помощь ежегодно

получают более 15 000 человек. 70% из них — жители различных регионов России, ближнего и дальнего зарубежья. В Центре трудятся 4 академика Российской академии наук, 4 члена-корреспондента РАН, 45 докторов, 138 кандидатов медицинских наук.

Основатель и президент НМИЦ эндокринологии — Герой Труда Российской Федерации, академик РАН Иван Иванович ДЕДОВ.

Директор НМИЦ эндокринологии — член-корреспондент РАН, врач высшей квалификационной категории Наталья Георгиевна МОКРЫШЕВА.

Контактное лицо:

Руководитель Пресс-службы НМИЦ эндокринологии,
к.с.н., доцент МГИМО Александр Евгеньевич Ужанов
+79852229427, uzhanov@mail.ru

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ RS7903146 TCF7L2, RS1042714 ADRB2 С ИЗМЕНЕНИЕМ ЖИРОВОГО КОМПОНЕНТА ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕРАПИИ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



© Ф.В. Валеева, М.С. Медведева*, Т.А. Киселева, К.Б. Хасанова, Г.Ф. Габидинова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Обоснование. В зависимости от полиморфизма генов, влияющих на метаболизм, ответ пациентов на разнообразные варианты проводимой терапии может быть разным. Несмотря на потенциальное влияние rs7903146 TCF7L2 и rs1042714 ADRB2 на изменения состава тела при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена, исследования данных ассоциаций ранее не проводились.

Цель. Изучение влияния полиморфных маркеров rs7903146 TCF7L2, rs1042714 ADRB2 на изменение показателей состава тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с избытком массы тела или ожирением и наличием факторов риска развития сахарного диабета 2 типа. В начале исследования пациентам были проведены генотипирование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также пероральный глюкозотолерантный тест и оценка состава тела методом биоимпедансометрии. Далее пациенты путем рандомизации были разделены на 2 терапевтические группы. Первая группа находилась на общепринятой при нарушениях углеводного обмена диетотерапии с исключением простых и ограничением сложных углеводов и жиров. Вторая группа в дополнение к диете получала терапию метформин. Через 3 мес всем пациентам повторно была проведена биоимпедансометрия.

Результаты. В исследовании приняли участие 73 пациента (средний возраст — 48 ± 12 лет, среднее значение ИМТ $34,27 \pm 6,18$ кг/м²). Группу, соблюдавшую диетотерапию, составили 47 человек. В группу, получавшую метформин дополнительно к диетотерапии, вошли 26 человек. В группе пациентов, соблюдавших только лечебное питание, у пациентов, имеющих аллель Т rs7903146 TCF7L2, наблюдалось более эффективное снижение доли жировой массы тела по сравнению с гомозиготными носителями аллеля С ($-7,90 \pm 9,46\%$ против $-1,54 \pm 8,98\%$; $p=0,027$). Среди пациентов, соблюдавших диету и принимавших метформин, гомозиготных по аллелю С rs7903146 TCF7L2, имелась тенденция к более выраженному уменьшению окружности бедер по сравнению с носителями аллеля риска Т ($-4,95 \pm 3,34\%$ против $-2,5 \pm 2,96\%$; $p=0,064$). Носители генотипа СС rs1042714 ADRB2, принимавшие метформин на фоне диеты, продемонстрировали более эффективное уменьшение объема бедер ($-5,81 \pm 3,00\%$ против $-2,50 \pm 2,7\%$; $p=0,009$), а также тенденцию к снижению доли жировой массы организма ($-8,28 \pm 8,86\%$ против $-3,20 \pm 5,09\%$; $p=0,068$) и уменьшению окружности талии ($-5,91 \pm 4,29\%$ против $-3,03 \pm 4,01\%$; $p=0,091$) по сравнению с носителями аллеля риска G. Несмотря на наличие ассоциации изучаемых однонуклеотидных замен с изменениями показателей жирового обмена, взаимосвязи rs7903146 TCF7L2 и rs1042714 ADRB2 в исследуемых терапевтических группах с изменениями массы тела в целом не прослеживалось ($p>0,05$).

Заключение. Однонуклеотидные полиморфизмы rs7903146 TCF7L2 и rs1042714 ADRB2 способны оказывать влияние на изменение жирового состава тела пациента при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиморфизм; TCF7L2; ADRB2; метформин; биоимпедансометрия; нарушения углеводного обмена.

ASSOCIATION OF RS7903146 TCF7L2, RS1042714 ADRB2 WITH THE CHANGES IN BODY FAT MASS IN DIFFERENT TYPES OF THERAPY OF EARLY CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

© Farida V. Valeeva, Maria S. Medvedeva*, Tatiana A. Kiseleva, Kamilya B. Khasanova, Gulnaz F. Gabidinova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

BACKGROUND: Depending on the polymorphism of genes that are involved in metabolism, the response of patients to different types of therapy may differ. Despite the potential effect of rs7903146 TCF7L2 and rs1042712 ADRB2 on changes in body composition in different types of therapy of early carbohydrate metabolism disorders, these associations haven't been studied yet.

AIM: To study the influence of rs7903146 TCF7L2, rs1042714 ADRB2 on changes in body fat composition in different types of therapy of early carbohydrate metabolism disorders.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: The study involved patients with overweight or obesity and risk factors for Type 2 Diabetes development. All patients underwent genotyping with the real-time polymerase chain reaction, oral glucose tolerance test and bioimpedancemetry. Further, the patients were divided into two groups. First group kept a diet with the exclusion of simple and limitation of complex carbohydrates and fats. Second group took metformin in addition to the diet. Three months after bioimpedancemetry was performed again.

RESULTS: The research involved 73 patients (the mean age 48 ± 12 y.o., the mean BMI $34,27 \pm 6,18$ kg/m²). The diet therapy group consisted of 47 people. Other 26 patients took metformin in addition to the diet. In group of diet, T allele carriers of rs7903146 *TCF7L2* were characterized with more decrease in fat mass compared with CC homozygotes ($-7.90 \pm 9.46\%$ vs. $-1.54 \pm 8.98\%$, $p = 0.027$). CC genotype carriers of rs7903146 *TCF7L2* in group of metformin and the diet had a tendency for more decrease in hip circumference compared with T allele carriers ($-4.95 \pm 3.34\%$ vs. $-2.5 \pm 2.96\%$, $p = 0.064$). Carriers of C allele in homozygous state of rs1042714 *ADRB2*, who took metformin with the diet, demonstrated more decrease in hip circumference ($-5.81 \pm 3.00\%$ vs. $-2.50 \pm 2.7\%$, $p = 0.009$), the tendency for decrease in fat mass ($-8.28 \pm 8.86\%$ vs. $-3.20 \pm 5.09\%$, $p = 0.068$) and waist circumference ($-5.91 \pm 4.29\%$ vs. $-3.03 \pm 4.01\%$, $p = 0.091$) compared with G allele carriers. The association of rs7903146 *TCF7L2* and rs1042714 *ADRB2* with changes in total body weight was not observed ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Single nucleotide polymorphisms rs7903146 *TCF7L2* and rs1042714 *ADRB2* influence on body fat composition in patients with early carbohydrate metabolism disorders in various types of treatment.

KEYWORDS: polymorphism; *TCF7L2*; *ADRB2*; metformin; bioimpedancemetry; carbohydrate metabolism disorders.

ОБОСНОВАНИЕ

Персонализированная терапия заболеваний с учетом генетических факторов пациентов является характерной особенностью медицины XXI в. Известно, что в зависимости от полиморфизма генов, влияющих на метаболизм, ответ пациентов на применяемые варианты проводимой терапии может различаться.

Одной из важных проблем современной диabetологии является терапия ранних нарушений углеводного обмена (НУО) с целью профилактики дальнейшего развития сахарного диабета 2 типа (СД2). Помимо снижения уровня гликемии, важными задачами при лечении данных нарушений являются нормализация липидного профиля и снижение массы тела. Ранее при выявлении повышенного уровня глюкозы крови, соответствующего критериям ранних НУО, проводилось обучение пациента принципам сбалансированного питания с ограничением количества потребляемых углеводов и жиров без назначения сопутствующей медикаментозной терапии. В действующих клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов при данной патологии допускается назначение метформина, повышающего чувствительность клеток печени, жировой и мышечной тканей к действию инсулина [1]. Данный препарат, помимо сахароснижающего действия, влияет на массу тела преимущественно за счет уменьшения жирового компонента [2]. Однако ожидаемый эффект медикаментозной терапии препаратами бигуанидов наблюдается лишь у части пациентов [3].

Известны некоторые потенциальные гены-кандидаты, способные влиять на ответ пациентов на диетотерапию и фармакотерапию при ранних НУО со стороны показателей состава тела пациента в зависимости от своего варианта. Особый интерес для исследователей представляют однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1042714 гена *ADRB2*.

TCF7L2 (Transcription Factor 7-like 2) — транскрипционный фактор, являющийся частью сигнального пути Wnt [4]. Ген, кодирующий *TCF7L2*, регулирует экспрессию ключевых генов, ответственных за метаболизм углеводов и жиров [5]. Данный ген впервые был описан как регулятор секреции проглюкагона энтероэндокринны-

ми клетками в ответ на прием пищи [6]. Известно, что в островках Лангерганса экспрессия *TCF7L2* позитивно ассоциирована с экспрессией генов, ответственных за синтез и секрецию инсулина [7].

Наибольший интерес для исследователей представляет полиморфный маркер rs7903146 гена *TCF7L2*. Т-аллель данного ОНП связан с риском развития СД2 среди людей различной этнической принадлежности [8–10], а также ассоциирован с более высокими ночными уровнями гликемии, что может быть расценено как следствие усиленной продукции глюкозы печенью или сниженной базальной секреции инсулина [11].

Оценка влияния ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на массу тела и распределение жировой ткани до сих пор остается противоречивой. В исследованиях типа «кейс-контроль» была определена связь данной однонуклеотидной замены с более высоким индексом массы тела (ИМТ) среди мужчин [12], однако большинство исследований не выявили ассоциации вариантов данного ОНП с ИМТ [13, 14]. В исследовании NEO не выявлено ассоциации ОНП с объемом подкожной и висцеральной жировой ткани, однако исследователи предполагают, что это связано с недостаточно большим объемом выборки [15]. В проведенном ранее в Республике Татарстан исследовании увеличение среднего соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) прямо пропорционально зависело от количества аллелей риска Т [16], что свидетельствует о влиянии данного ОНП на характер отложения жировой ткани.

Ген *ADRB2* (Adrenoreceptor Beta 2) кодирует β2-адренергический рецептор, при помощи которого происходит запуск системы вторичных посредников по пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [17]. Активация β2-адренорецепторов способствует усилению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и скелетных мышцах, а также стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и регулирует расход энергии посредством мобилизации липидов из белой жировой ткани [18, 19]. Описано более 80 однонуклеотидных замен гена *ADRB2*, среди которых одной из наиболее распространенных является замена глутамина на глутамат в 27 кодоне (Gln27Glu, rs1042714 C/G) [20].

Вопрос о связи rs1042714 *ADRB2* с возникновением ожирения, а также развитием НУО остается открытым и до сих пор требует дальнейших исследований. Существующие исследования демонстрируют влияние данного ОНП на развитие ожирения в некоторых популяциях азиатов, американских индейцев, жителей тихоокеанских островов и испанцев [21–23], а также, согласно данным американских исследований, на формирование инсулинорезистентности [24], однако в популяции жителей Средней Азии ассоциации данного полиморфного маркера с нарушениями углеводного и жирового обмена не обнаружено [25].

Влияние rs1042712 *ADRB2* на эффективность диетотерапии в настоящее время активно изучается учеными многих стран. Так, в исследовании L.Saliba et al. носители однонуклеотидной замены Gln27Glu гена *ADRB2* показали более низкое среднее значение ИМТ по сравнению с носителями дикого типа, что свидетельствует о защитном эффекте ОНП [26]. В исследовании, проведенном среди представителей испанской популяции, носительство аллеля G rs1042714 ассоциировалось с более эффективным влиянием гипокалорийной диеты на снижение массы тела, однако при этом наблюдалась более выраженная потеря мышечной массы [27]. Полученные данные соотносятся с результатами, полученными B. Szendrei et al., согласно которым среди пациентов мужского пола носители аллеля G в большей степени снизили массу тела и ИМТ по сравнению с носителями генотипа CC [28].

Несмотря на потенциальное влияние rs7903146 *TCF7L2* и rs1042712 *ADRB2* на изменения состава тела при приеме метформина совместно с диетотерапией, исследования данных ассоциаций ранее не проводились. Таким образом, вопрос влияния данных генов-кандидатов на результаты терапии ранних НУО остается не разработанным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлось изучение влияния полиморфных маркеров rs7903146 *TCF7L2*, rs1042712 *ADRB2* на изменение показателей состава тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Наблюдение за пациентами, а также инструментальная часть исследования осуществлялись на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18». Лабораторная часть исследования была проведена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Время исследования. Исследование проводилось в период с января 2019 г. по май 2021 г. Продолжительность наблюдения за одним пациентом составила 3 мес.

Изучаемая популяция

Изучалась одна популяция.

Критерии включения: избыточная масса тела или ожирение и наличие иных факторов риска развития СД2.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к терапии метформином, а также прием препаратов, оказывающих влияние на жировой и углеводный обмен.

Критерий прекращения участия в исследовании: несоблюдение пациентом режима назначенной терапии.

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

Исследуемая выборка была сформирована путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное проспективное одновыборочное контролируемое рандомизированное исследование.

Срок наблюдения за каждым пациентом составил 3 мес. Распределение пациентов в различные терапевтические группы осуществлялось при помощи метода простой рандомизации.

Описание медицинского вмешательства

В начале исследования пациентам было проведено генотипирование при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, включающего в себя детекцию и количественное определение специфической последовательности ДНК. Перед началом терапии для выявления предполагаемых нарушений углеводного обмена всем пациентам был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Также была произведена оценка состава тела при помощи метода биоимпедансометрии. Далее пациенты путем рандомизации были разделены на две терапевтические группы. Первая группа находилась на общепринятой при нарушениях углеводного обмена диетотерапии с исключением простых и ограничением сложных углеводов и жиров. Вторая группа в дополнение к диете получала терапию метформином. Титрация метформина подразумевала старт терапии с приема 500 мг препарата в сутки с последующим еженедельным увеличением на 500 мг/сут и доведением до терапевтической дозы в 1500 мг/сут, рекомендованной при наличии ранних НУО [1]. Период наблюдения за пациентами, получавшими метформин дополнительно к диетотерапии, начинался с начала приема терапевтической суточной дозы препарата. На протяжении 3 мес 1 раз в 2 нед проводился контроль пациентов путем проверки дневников питания, промежуточной оценки изменения массы тела, окружностей талии и бедер. Через 3 мес всем пациентам повторно была проведена биоимпедансометрия.

Материалы и методы

Включение пациента в исследование осуществлялось при наличии избытка массы тела, определяемого как $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$. Для расчета ИМТ использовалась формула: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м})$.

Также для включения в исследование у пациента должны были наблюдаться 1 или более факторов риска развития СД2, а именно семейный анамнез СД2, нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе, уровень липопротеидов высокой плотности $\leq 0,9 \text{ ммоль/л}$ и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82 \text{ ммоль/л}$ в анамнезе, гестационный СД или рождение

крупного плода в анамнезе, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, синдрома поликистозных яичников [1]. При наличии противопоказаний к приему метформина, а именно возраст менее 18 лет, беременность, период лактации, сниженная функция почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м²), печени (повышение уровня печеночных ферментов, а именно аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза), наличие онкологических заболеваний в анамнезе, а также при приеме препаратов, оказывающих влияние на жировой и углеводный обмены, пациенты не допускались к исследованию. Наличие критериев включения и исключения из исследования определялось в процессе сбора анамнеза при первичном визите, а также анализе амбулаторной карты пациента. Критерием прекращения участия в исследовании являлось несоблюдение пациентом режима назначенной терапии, выявляемое при последующих визитах в ходе анализа дневника питания, общения с пациентом.

Субстратом для ПЦР служила ДНК, выделенная из лимфоцитов цельной крови при помощи сорбентного метода («АмплиПрайм ДНК-сорб-В», г. Москва). Реакция была проведена при помощи роторного амплификатора в реальном времени Rotor-Gene Q. При проведении ПГТТ с 75 г сухой глюкозы уровень гликемии определялся в капиллярной крови. Биоимпедансометрия была проведена с помощью биоимпедансного анализатора состава тела «Диамант-АИСТ». Оценка результатов ПГТТ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск [1].

Конечной точкой исследования было изменение относительного содержания жировой массы по данным биоимпедансометрии. Также оценивались динамика массы тела и ИМТ, изменение ОТ как признак абдоминального ожирения и ОБ как признак глютеофеморального отложения жира. Дополнительно изучались изменения относительного содержания общей воды (ОВ) и активной клеточной массы (АКМ) пациентов различных терапевтических групп в зависимости от наличия однонуклеотидной замены изучаемых генов.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США), GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США) и пакета R в среде разработки RStudio (RStudio PBC, США). Изменения биоимпедансометрических показателей рассчитывались в процентах от первого измерения. Для проверки соответствия распределения частот генотипов изучаемой выборки закону Харди–Вайнберга применялся критерий хи-квадрат. При оценке влияния наличия или отсутствия аллеля риска на композиционный состав тела для сравнения между собой 2 групп использовался непарный двухсторонний t-критерий Стьюдента. Предварительно перед проведением t-теста выборка проверялась на соответствие нормальному распределению при помощи теста Шапиро–Уилка и на однородность дисперсии при помощи теста Левена. При выявлении неоднородной дисперсии применялся модифицированный t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол заседания №10 от 18.12.2018 г.). Все пациенты добровольно обращались в Центр здоровья ГАУЗ «Городская поликлиника №18» для проведения комплексного обследования. Участники были проинформированы о целях и методах исследования. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 102 пациента. 29 человек выбыли по причине несоблюдения режима назначенной терапии. Для анализа результатов терапии обследованы 73 пациента (63 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст — 48 ± 12 лет) с избытком массы тела или ожирением (среднее значение ИМТ до начала исследования $34,27 \pm 6,18$ кг/м²). Избыточная масса тела была выявлена у 21 пациента (28,8%), ожирение I степени — у 24 пациентов (32,9%), II степени — у 17 пациентов (23,3%), III степени — у 11 пациентов (15,1%). Все участники исследуемой группы проживают на территории Республики Татарстан. Среди носителей генотипа CC rs1042714 ADRB2 15 пациентов (50%) были русской национальности, остальные 15 (50%) — татары. Среди гетерозиготных носителей наблюдалось следующее распределение по национальности: 14 пациентов (51,8%) — русские, остальные 13 (48,2%) — татары. Среди носителей генотипа GG rs1042714 ADRB2 9 (56,3%) пациентов из 16 были русскими, остальные 7 (43,7%) — татарами. В выборке гомозиготных носителей аллеля C rs7903146 TCF7L2 19 (59,3%) пациентов являлись представителями русской национальности, остальные 13 (40,7%) человек — татарами. Среди носителей аллеля G гена TCF7L2 по национальности преобладали татары (22 (53,6%) пациента), остальные 19 (46,4%) человек — русские. Таким образом, распределение генотипов изучаемых ОНП было сопоставимо среди представителей различных национальностей. Данный вывод подтверждается результатами ранее проведенных работ, согласно которым в структуре генофонда поволжских татар европеоидный компонент является преобладающим [29].

Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 терапевтические группы: пациенты 1-й группы (47 человек; из них 87,2% женщины и 12,8% мужчины) в течение 3 мес соблюдали лечебное питание, 2-й группы (26 человек; из них 84,6% женщины и 15,4% мужчины) — в течение того же периода времени дополнительно к диете принимали метформин.

Распределение генотипов rs7903146 TCF7L2 в исследуемой выборке пациентов соответствовало распределению Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,000$; $df=1$; $p>0,05$). Распределение генотипов rs1042714 гена ADRB2 в исследуемой выборке пациентов не соответствовало распределению Харди–Вайнберга ($\chi^2=3,923$; $df=1$; $p=0,047$), что можно объяснить преобладанием носителей аллеля риска G в исследуемой выборке. Распространенность видов НУО, ожирения в группах с различными вариантами rs1042714 ADRB2, rs7903146 TCF7L2, приведена в таблице 1.

Таблица 1. Распространенность нарушений углеводного обмена, ожирения в группах с различными вариантами rs1042714 *ADRB2*, rs7903146 *TCF7L2*, %

	rs1042714 <i>ADRB2</i>			rs7903146 <i>TCF7L2</i>	
	CC (n=30)	CG (n=27)	GG (n=16)	CC (n=32)	CT+TT (n=41)
Без НУО	46,4	62,1	55,6	59,4	51,2
НГН	10,7	0	11,1	9,3	4,9
НТГ	25	24,1	22,2	15,6	33,3
СД2	17,9	13,8	11,1	15,7	10,6
Избыток массы тела	32,2	20,6	31,6	25	31,7
Ожирение 1-й ст.	32,1	31,1	42,1	31,3	34,1
Ожирение 2-й ст.	25	27,6	15,7	37,5	12,2
Ожирение 3-й ст.	10,7	20,7	10,6	6,2	22

Примечание. НУО — нарушения углеводного обмена; НГН — нарушенная гликемия натощак, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Основной исход исследования

TCF7L2

Среди пациентов, соблюдавших только лечебное питание и имеющих в генотипе аллель Т rs7903146 *TCF7L2*, наблюдалось более эффективное снижение доли жировой массы тела по сравнению с носителями генотипа СС ($-7,90 \pm 9,46\%$ против $-1,54 \pm 8,98\%$; $p=0,027$; табл. 2, рис. 1). У пациентов, соблюдавших диету и принимавших метформин, статистически значимых различий в изменении жировой массы тела между носителями разных геноти-

пов rs7903146 *TCF7L2* не обнаружено (табл. 3), однако у гомозиготных по аллелю С пациентов наблюдалась тенденция к более выраженному уменьшению окружности бедер по сравнению с носителями аллеля Т ($-4,95 \pm 3,34\%$ против $-2,5 \pm 2,96\%$; $p=0,064$; табл. 3, рис. 2). Также среди пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии, через 3 мес от начала исследования наблюдалась тенденция к более выраженному снижению содержания ОВ в организме среди носителей генотипа СС относительно носителей аллеля Т ($-4,03 \pm 3,51\%$ против $-0,87 \pm 4,41\%$; $p=0,057$; табл. 3).

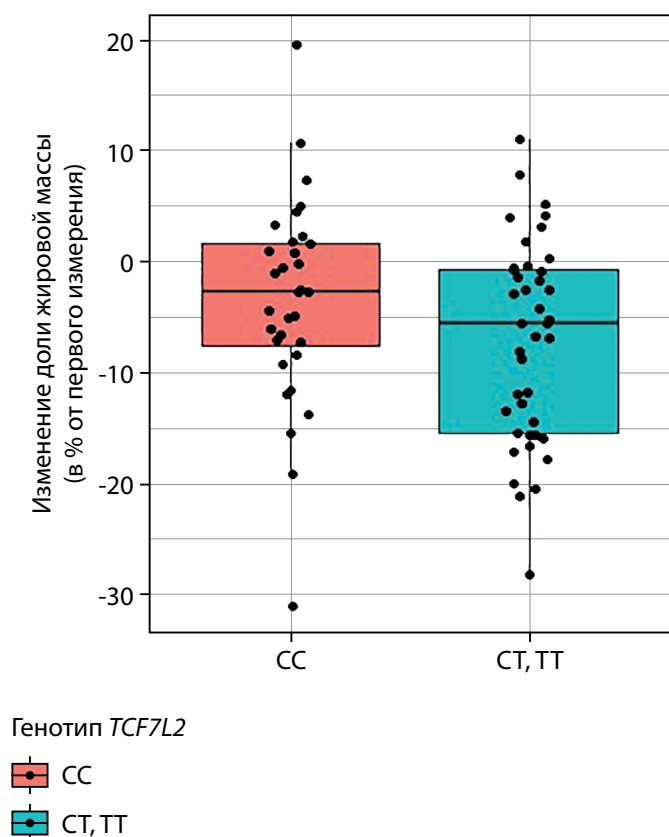


Рисунок 1. Ассоциация rs7903146 *TCF7L2* с изменением доли жировой массы тела при соблюдении диетотерапии.

Figure 1. Association of rs7903146 *TCF7L2* with changes in the proportion of body fat mass in group of diet therapy.

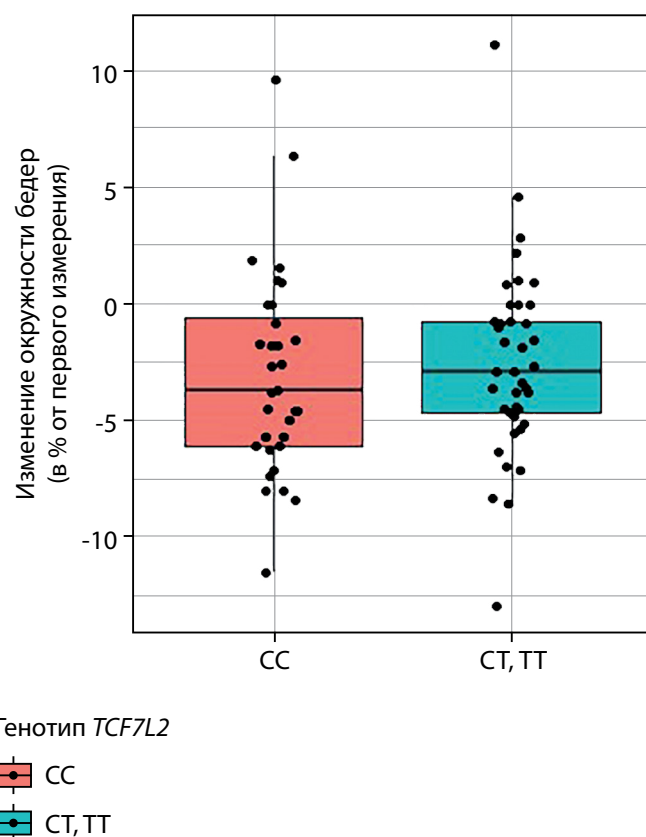


Рисунок 2. Ассоциация rs7903146 *TCF7L2* с изменением окружности бедер у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 2. Association of rs7903146 *TCF7L2* with changes in hip circumference in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

Таблица 2. Влияние аллеля риска гена *TCF7L2* на изменение показателей композиционного состава тела при соблюдении диетотерапии

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения		p
	генотип CC (n=20)	генотипы CT+TT (n=27)	
Масса тела	-3,41±3,74	-2,92±4,04	0,674
ИМТ	-3,42±3,61	-2,79±3,97	0,569
ОТ	-3,86±4,20	-4,28±5,04	0,765
ОБ	-1,93±4,60	-2,43±4,46	0,711
ОТ/ОБ	-1,89±4,85	-1,85±5,49	0,983
Жировая масса	-1,54±8,98	-7,90±9,46	0,027
Общая вода	-1,18±4,51	+0,91±4,02	0,103
АКМ	-1,62±2,33	-1,13±3,90	0,629

Примечание. Использовался двусторонний t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Таблица 3. Влияние аллеля риска гена *TCF7L2* на изменение показателей композиционного состава тела при диетотерапии совместно с приемом метформина

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения		p
	генотип CC (n=12)	генотипы CT+TT (n=14)	
Масса тела	-5,77±4,87	-4,29±3,99	0,410
ИМТ	-5,88±4,71	-4,46±3,79	0,412
ОТ	-4,43±4,78	-4,04±4,04	0,824
ОБ	-4,95±3,34	-2,50±2,96	0,064
ОТ/ОБ	+0,67±4,77	-1,12±3,78	0,305
Жировая масса	-4,33±5,93	-5,72±8,25	0,622
Общая вода	-4,03±3,51	-0,87±4,41	0,057
АКМ	-4,96±4,89	-2,07±4,37	0,124

Примечание. Использовался двусторонний t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Таблица 4. Влияние аллеля риска G гена *ADRB2* на изменение показателей композиционного состава тела при диетотерапии

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения		p
	генотип CC (n=20)	генотипы CG+GG (n=26)	
Масса тела	-2,54±4,33	-3,39±3,59	0,469
ИМТ	-2,61±4,31	-3,24±3,47	0,579
ОТ	-4,42±4,73	-3,96±4,60	0,747
ОБ	-1,91±5,16	-2,27±4,09	0,791
ОТ/ОБ	-2,45±5,73	-1,71±4,91	0,638
Жировая масса	-6,42±10,85	-5,76±10,08	0,832
Общая вода	+3,15±5,16	+3,67±4,89	0,728
АКМ	+1,01±3,51	+2,27±3,72	0,254

Примечание. Использовался двухсторонний t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.

ADRB2

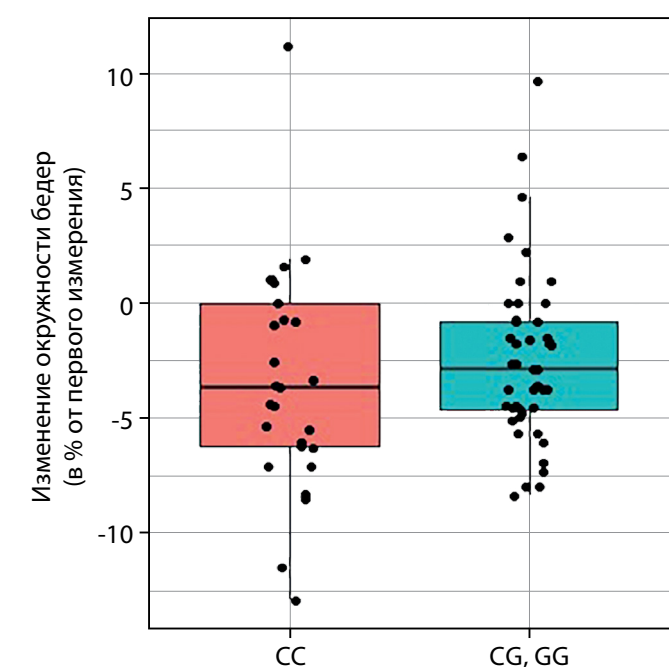
Полиморфный маркер rs1042714 *ADRB2* не влиял на изменение состава тела в группе диетотерапии (табл. 4). Группа пациентов, принимавших метформин на фоне диеты, продемонстрировала более эффективное уменьшение ОБ у гомозиготных носителей аллеля С по сравнению с носителями генотипов CG и GG (табл. 5, рис. 3). Пациенты данной группы, являющиеся гомозиготными по аллелю С rs1042714 *ADRB2*, в целом характеризовались тенденцией к снижению доли жировой массы организма (-8,28±8,86% против -3,20±5,09%; $p=0,068$), а также уменьшению ОТ (-5,91±4,29% против -3,03±4,01%; $p=0,091$) по сравнению с носителями аллеля G (табл. 5, рис. 4, 5).

Для оценки влияния количества аллелей G в генотипе на изменение показателей в группе пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии, дополнительно был проведен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 6). Значимые результаты ANOVA сопровождалась апостериорным тестом Тьюки, который выявил статистически значимые различия в изменении ОБ между носителями гомозиготных генотипов GG и CC ($p=0,047$ для ОБ), но не между гомозиготными и гетерозиготными носителями. Таким образом, с увеличением количества аллелей G наблюдалось менее выраженное уменьшение окружности бедер (рис. 6).

Таблица 5. Влияние аллеля риска гена *ADRB2* на изменение показателей композиционного состава тела при диетотерапии совместно с приемом метформина

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения		p
	генотип CC (n=10)	генотипы CG+GG (n=17)	
Масса тела	-6,15±3,91	-4,22±4,49	0,253
ИМТ	-6,27±3,72	-4,37±4,31	0,240
ОТ	-5,91±4,29	-3,03±4,01	0,091
ОБ	-5,81±3,00	-2,50±2,87	0,009
ОТ/ОБ	+0,11±4,12	-0,45±4,37	0,744
Жировая масса	-8,28±8,86	-3,20±5,09	0,068
Общая вода	+4,93±5,19	-0,09±6,22	0,042
AKM	+3,83±3,73	+0,44±2,57	0,010

Примечание. Использовался двухсторонний t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.



Генотип *ADRB2*

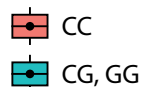
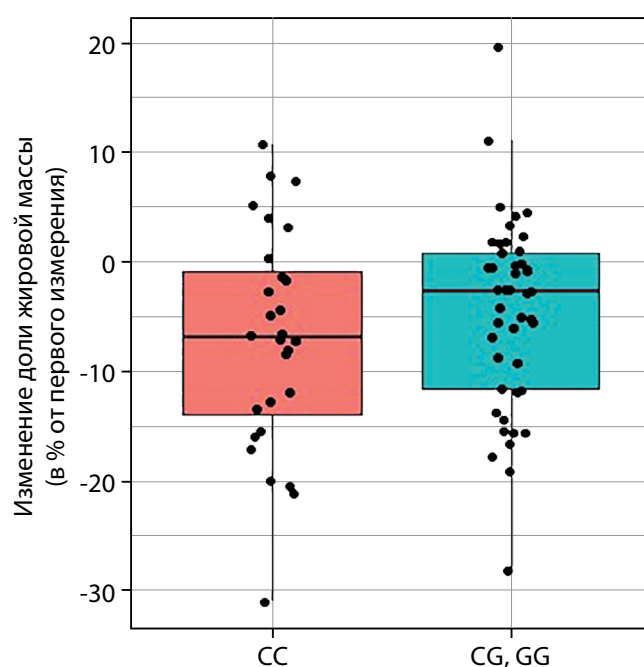


Рисунок 3. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением окружности бедер у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 3. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in hip circumference in group of taking metformin in addition to diet therapy.



Генотип *ADRB2*

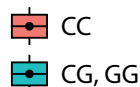


Рисунок 4. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением доли жировой массы тела у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 4. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in the proportion of body fat mass in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

Дополнительные исходы исследования

В группе пациентов, принимавших метформин дополнительно к диетотерапии, у носителей гомозиготного генотипа CC rs1042714 *ADRB2* доля ОБ в организме в среднем повысилась по сравнению с носителями аллеля G (+4,93±5,19% против -0,09±6,22%; $p=0,042$;

табл. 5, рис. 7). Такие же результаты в данной группе были получены и при анализе изменения доли активной клеточной массы: у гомозиготных носителей аллеля С данный показатель увеличился, в то время как у носителей аллеля G он в среднем остался на том же уровне (+3,83±3,73% против +0,44±2,57%, $p=0,010$;

Таблица 6. Влияние генотипа *ADRB2* на изменение показателей композиционного состава тела при приеме метформина на фоне диетотерапии

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения			p
	генотип CC (n=10)	генотип CG (n=9)	генотип GG (n=8)	
Масса тела	-6,15±3,91	-4,89±4,07	-3,47±5,09	0,439
ИМТ	-6,27±3,72	-5,02±3,82	-3,63±4,96	0,419
ОТ	-5,91±4,29	-3,37±4,35	-2,66±3,86	0,233
ОБ	-5,81±3,00	-2,73±2,57	-2,25±3,33	0,033
ОТ/ОБ	+0,11±4,12	-0,72±4,13	+0,13±4,89	0,913
Жировая масса	-8,28±8,86	-4,89±5,27	-1,29±4,42	0,108
Общая вода	+4,93±5,19	-1,09±8,17	+1,05±3,04	0,100
АКМ	+3,83±3,73	+0,92±2,16	-0,10±3,03	0,030

Примечание. Использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.

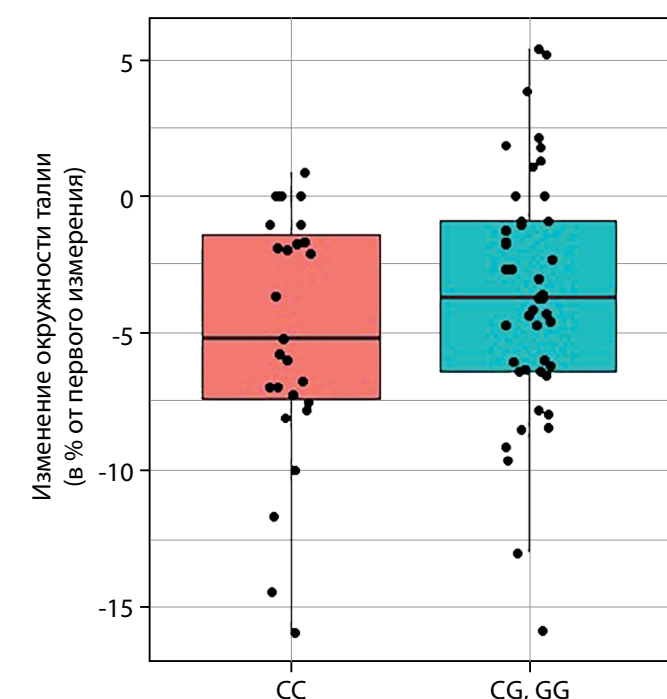
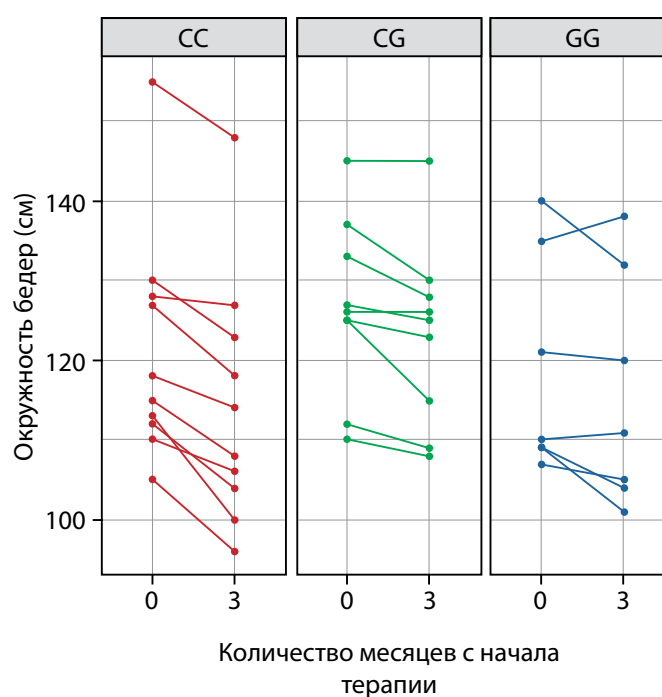
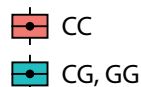
**Генотип *ADRB2******ADRB2***

Рисунок 5. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением окружности талии у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 5. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in waist circumference in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

Рисунок 6. Ассоциация генотипа rs1042714 *ADRB2* с изменением окружности бедер у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 6. Association of rs1042714 *ADRB2* genotype with changes in hip circumference in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

табл. 5, рис. 8). Увеличение количества аллелей G сопровождалось более выраженной потерей активной клеточной массы. Значимые различия в изменении АКМ наблюдались между носителями гомозиготных генотипов GG и CC ($p=0,033$), но не между гомозиготными и гетерозиготными носителями (рис. 9).

Несмотря на наличие ассоциации изучаемых полиморфных маркеров с изменениями показателей жирового обмена, а также АКМ и водного компонента состава тела, взаимосвязи rs7903146 *TCF7L2* и rs1042714 *ADRB2* в исследуемых терапевтических группах с изменениями массы тела в целом не прослеживались ($p > 0,05$).

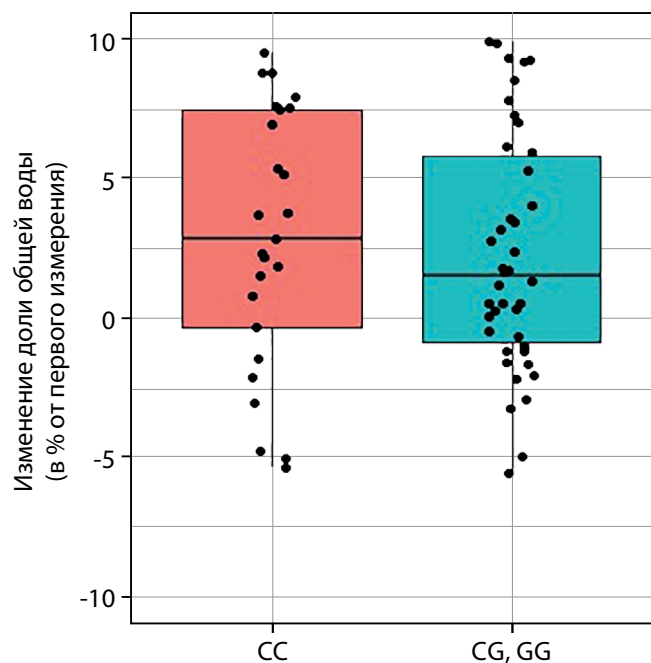
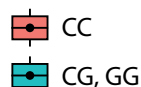
Генотип *ADRB2*

Рисунок 7. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением доли общей воды у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 7. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in the proportion of total body water in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

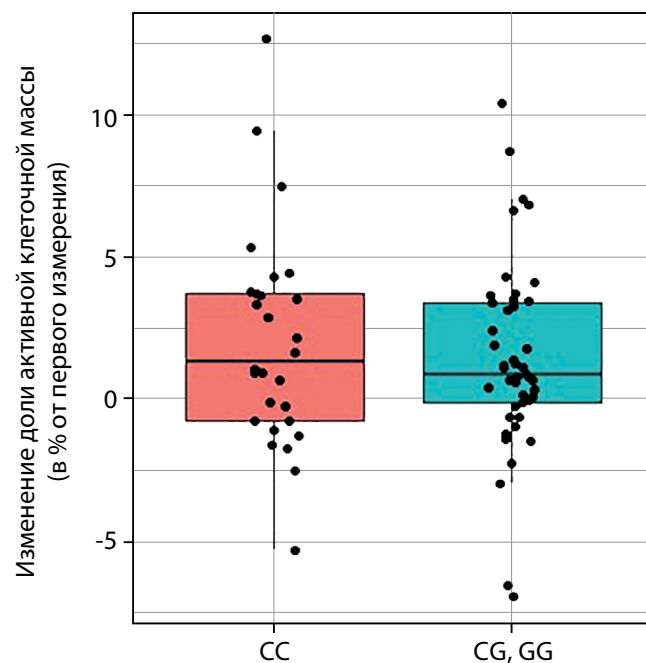
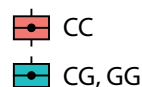
Генотип *ADRB2*

Рисунок 8. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением доли активной клеточной массы у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 8. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in the proportion of active cell mass in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

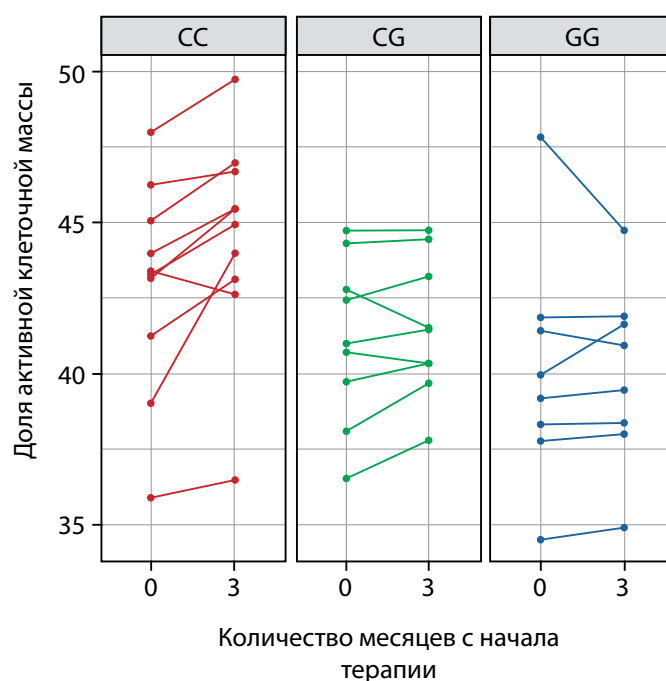


Рисунок 9. Ассоциация генотипа rs1042714 *ADRB2* с изменением доли активной клеточной массы у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 9. Association of rs1042714 *ADRB2* genotype with changes in the proportion of active cell mass in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность подтверждается соответствием возрастных характеристик, средних значений ИМТ, распространенности избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с ранними НУО в исследуемой выборке данным эпидемиологических исследований и реальной клинической практики. Небольшой объем выборки объясняется тем, что исследование носило одноцентровый характер и включало пациентов эндокринологического профиля ГАУЗ «Городская поликлиника №18», наблюдавшихся в ограниченный период времени, а также выбыванием пациентов в ходе проведения исследования.

Сопоставление с другими публикациями

Вывод о том, что носители аллеля риска T rs7903146 *TCF7L2* показали более выраженное снижение жировой массы тела при исключении из рациона простых углеводов и ограничении сложных углеводов и жиров, подтверждается и ранее проведенными исследованиями. Так, в работах N. Roswall et al. носители T-аллеля риска были более склонны к потере веса при условии соблюдения средиземноморского типа питания [30]. Отсутствие влияния аллеля T на прием метформина дополнительно к диетотерапии может быть объяснено тем, что аллель T rs7903146 *TCF7L2* ассоциирован с более низким уровнем базального инсулина, а также более низким индексом HOMA-IR [15, 31], что говорит о лучшей чувствительности периферических рецепторов к действию инсулина у носителей однонуклеотидной замены и, как следствие, менее выраженному действию метформина среди данных пациентов.

В нашем исследовании отсутствовала ассоциация полиморфного маркера rs1042714 *ADRB2* с изменением состава тела в группе диетотерапии. Такой же результат был получен в ранее проведенном исследовании The Diet Intervention Examining The Factors Interacting with Treatment Success (DIETFITS) [32]. Однако при добавлении метформина к схеме лечения мы наблюдали тенденцию к более выраженной потере жировой массы и перераспределению жировой ткани среди пациентов с отсутствием однонуклеотидной замены. Хотя сведения об ассоциации Gln27Glu *ADRB2* с изменениями жирового обмена до сих пор остаются противоречивыми, полученный нами результат, возможно, связан с наличием влияния данного ОНП на функцию β 2-адренорецепторов жировой ткани. Дальнейшее увеличение объемов выборки поможет уточнить, является ли выявленная ассоциация закономерной.

Клиническая значимость результатов

Известно, что основным звеном патогенеза СД2 является инсулинорезистентность, причем уровень инсулинорезистентности прямо пропорционален количеству жировой ткани в организме. Снижение массы тела преимущественно за счет жирового компонента является патогенетически обоснованным методом профилактики развития СД2. Однако известно, что ответ пациентов на проводимые общепринятые при ранних НУО диетотерапию и терапию метформинотерапией может различаться в зависимости от генов, регулирующих углеводный и жировой обмен [33].

Согласно полученным нами данным, можно предсказать более эффективное снижение веса, причем за счет жирового компонента, носителям аллеля T rs7903146 *TCF7L2* при соблюдении общепринятой при НУО диетотерапии, однако при добавлении метформина к схеме лечения данный эффект не наблюдается. Назначение метформина с целью уменьшения жировой массы тела данной категории пациентов является генетически не обоснованным.

Также можно предсказать более существенную потерю жировой массы при добавлении метформина к схеме лечения носителям генотипа CC rs1042714 *ADRB2*. Таким образом, назначение метформина уже на этапе выявления ранних НУО среди данных пациентов будет способствовать более выраженной эффективности лечения.

Ограничения исследования

Проведенное исследование ограничено объемом и неоднородностью выборки. В исследуемой группе наблюдалось преобладание женщин (86%), также в выборку были включены пациенты с разными типами ранних НУО. Данные ограничения в будущем могут быть преодолены при расширении объема выборки и проведении стратифицированного статистического анализа.

Направления дальнейших исследований

Перспективы дальнейшего развития исследования заключаются в увеличении выборки пациентов, оценке показателей биоимпедансометрии в динамике через 12 мес, а также в анализе влияния сочетания вариантов полиморфных маркеров на изменения состава тела пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что уменьшение содержания жировой ткани в организме способствует улучшению чувствительности тканей к действию инсулина и, как следствие, снижению риска развития СД2. Полученные в ходе исследования данные позволяют предполагать, что полиморфные маркеры rs7903146 *TCF7L2* и rs1042714 *ADRB2* имеют ассоциацию с изменением жирового состава тела пациента при различных вариантах терапии ранних НУО. В случае получения подтверждающих данных на основе исследования больших по численности, однородных по этническому и половому составу выборок закономерности влияния данных ОНП должны быть учтены при назначении пациенту соответствующего лечения. Дальнейшее изучение эффектов *TCF7L2* и *ADRB2* и их взаимодействия с иными генами, участвующими в обмене жиров и углеводов, поможет прогнозировать результаты различных вариантов терапии и персонализировать подход к лечению ранних НУО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена на базах ГАУЗ «Городская поликлиника №18» Министерства здравоохранения РТ, Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России с привлечением внебюджетных средств финансирования.

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

Участие авторов. Валеева Ф.В. — разработка концепции и дизайна исследования, общее руководство, интерпретация полученных результатов, анализ данных литературы, написание статьи; Медведева М.С. — подбор и обучение пациентов, проверка дневников питания, проведение генетической и инструментальной части исследования, интерпретация полученных результатов, анализ данных литературы, написание текста статьи; Киселева Т.А. — подбор и обучение пациентов, проверка дневников питания, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи, анализ данных литературы; Хасанова К.Б. — подбор и обучение пациентов, проверка дневников питания,

проведение генетической части исследования и ПГТТ, анализ данных литературы, написание текста статьи; Габидинова Г.Ф. — проведение генетической части исследования, статистический анализ данных, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России в лице д.м.н., проф. Семиной И.И. и м.н.с. Валеевой Е.В. за помощь в проведении молекулярно-генетической части исследования (экстракция ДНК, постановка ПЦР в реальном времени).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
2. 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>
3. Bankura B, Das M. Inter-patient Variability in Clinical Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in West Bengal, India. *J Metab Syndr*. 2016;05(02). doi: <https://doi.org/10.4172/2167-0943.1000198>
4. Chen X, Ayala I, Shannon C, et al. The Diabetes Gene and Wnt Pathway Effector TCF7L2 Regulates Adipocyte Development and Function. *Diabetes*. 2018;67(4):554-568. doi: <https://doi.org/10.2337/DB17-0318>
5. Geoghegan G, Simcox J, Seldin MM, et al. Targeted deletion of Tcf7l2 in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism. *Molecular metabolism*. 2019;24:44-63. doi: <https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2019.03.003>
6. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 Mediates Cell Type-specific Regulation of Proglucagon Gene Expression by β -Catenin and Glycogen Synthase Kinase-3 β . *J Biol Chem*. 2005;280(2):1457-1464. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M411487200>
7. Zhou Y, Park SY, Su J, et al. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Human molecular genetics*. 2014;23(24):6419-6431. doi: <https://doi.org/10.1093/HMG/DDU3598>
8. Lou L, Wang J, Wang J. Genetic associations between Transcription Factor 7 like 2 rs7903146 polymorphism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 115,809 subjects. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0451-9>
9. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, Gragnoli C. The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2021;70(6):1220-1228. doi: <https://doi.org/10.2337/DB20-0573>
10. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом типа 2 // *Клиническая практика*. — 2014. — Т. 5. — №1. — С. 4-11. [Nikitin AG, Potapov VA, Brovkin AN, et al. Association of the polymorphisms of the tcf7l2 genes with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Practice*. 2014;5(1):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract514-11>
11. van der Kroef S, Noordam R, Deelen J, et al. Association between the rs7903146 Polymorphism in the TCF7L2 Gene and Parameters Derived with Continuous Glucose Monitoring in Individuals without Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149992. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149992>
12. Gupta V, Khadgawat R, Ng HKT, et al. Association of TCF7L2 and ADIPOQ with Body Mass Index, Waist-Hip Ratio, and Systolic Blood Pressure in an Endogamous Ethnic Group of India. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(8):948-951. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0051>
13. McCaffery JM, Jablonski KA, Franks PW, et al. TCF7L2 Polymorphism, Weight Loss and Proinsulin:Insulin Ratio in the Diabetes Prevention Program. *PLoS One*. 2011;6(7):e21518. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021518>
14. Li L, Wang J, Ping Z, et al. Interaction analysis of gene variants of TCF7L2 and body mass index and waist circumference on type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2020;39(1):192-197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.014>
15. Noordam R, Zwetsloot CPA, de Mutsert R, et al. Interrelationship of the rs7903146 TCF7L2 gene variant with measures of glucose metabolism and adiposity: The NEO study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(2):150-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.012>
16. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Хасанова К.Б., и др. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан // *Медицинский альманах*. — 2017. — Т. 6. — №51. — С. 126-129. [Valeeva FV, Kiseleva TA, Khasanova KB, et al. Analysis of associations of polymorphous markers oftcf7l2 gene with diabetes mellitus of the 2nd type in the case of residents of the Republic of Tatarstan. *Meditsinskii al'manakh*. 2017;6(51):126-129. (In Russ.)].
17. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №4. — С. 17-22. [Bondar'IA, Filipenko ML, Shabel'nikova OY, Sokolova EA. Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Diabetes mellitus*. 2013;16(4):17-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2013417-22>
18. Brodde O-E. β 1- and β 2-Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(2):107-125. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00557.x>
19. Sarpeshkar V, Bentley DJ. Adrenergic-beta(2) receptor polymorphism and athletic performance. *Journal of human genetics*. 2010;55(8):479-485. doi: <https://doi.org/10.1038/JHG.2010.42>
20. Dahlman I, Arner P. Genetics of Adipose Tissue Biology. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2010;94:39-74. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375003-7.00003-0>
21. Jalba MS, Rhoads GG, Demissie K. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(9):2096-2106. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.327>
22. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6). doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0100489>
23. Hsiao TJ, Lin E. Evaluation of the glutamine 27 glutamic acid polymorphism in the adrenoceptor β 2 surface gene on obesity and metabolic phenotypes in Taiwan. *J Investig Med*. 2014;62(2):310-315. doi: <https://doi.org/10.2310/JIM.0000000000000030>
24. Prior SJ, Goldberg AP, Ryan AS. ADRB2 haplotype is associated with glucose tolerance and insulin sensitivity in obese postmenopausal women. *Obesity*. 2011;19(2):396-401. doi: <https://doi.org/10.1038/OBY.2010.197>
25. Shakhanova A, Aukonov N, Nurtazina A, et al. Association of polymorphism genes LPL, ADRB2, AGT and AGTR1 with risk of hyperinsulinism and insulin resistance in the Kazakh population. *Biomedical research*. 2020;13(5):1-10. doi: <https://doi.org/10.3892/BR.2020.1342>

26. Saliba LF, Reis RS, Brownson RC, et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genetics and molecular biology*. 2014;37(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572014000100005>
27. Ruiz JR, Larrante E, Margareto J, et al. Role of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms on body weight and body composition response to energy restriction in obese women: preliminary results. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):212-215. doi: <https://doi.org/10.1038/OBY.2010.130>
28. Szendrei B, González-Lamuño D, Amigo T, et al. Influence of ADRB2 Gln27Glu and ADRB3 Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(3):307-314. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0425>
29. Кравцова О.А. Структура ядерного генофонда поволжских татар (по данным аутосомных микросателлитных локусов) // *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. — 2007. — Т. 149. — №2. — С. 138-147. [Kravtsova OA. Struktura yadernogo genofonda povolzhskikh tatar (po dannym autosomnykh mikrosatelitnykh lokusov). *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennyye nauki*. 2007;149(2):138-147 (In Russ.)].
30. Roswall N, Ahluwalia TS, Romaguera D, et al. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci 1-3. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1188-1197. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089706>
31. Dujic T, Bego T, Malenica M, et al. Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(4):368-374. doi: <https://doi.org/10.17305/BJBMS.2019.4181>
32. Gardner CD, Trepanowski JF, Gobbo LCD, et al. Effect of low-fat VS low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(7):667-679. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.0245>
33. Pawlyk AC, KM Giacomini KM, McKeon C, et al. Metformin pharmacogenomics: current status and future directions. *Diabetes*. 2014;63(8):2590-2599. doi: <https://doi.org/10.2337/DB13-1367>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Медведева Мария Сергеевна [Mariya S. Medvedeva, MD]**; адрес: Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49 [address: 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8891-5114>; eLibrary SPIN: 3109-0333; e-mail: medvmaria@mail.ru

Валеева Фариды Вадутовна, д.м.н., профессор [Farida V. Valeeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>; Researcher ID: X-5363-2019; eLibrary SPIN: 2082-3980; e-mail: val_farida@mail.ru

Киселева Татьяна Александровна, к.м.н. [Tat'yana A. Kiseleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>; Researcher ID: X-8889-2019; eLibrary SPIN: 8159-0120; e-mail: tattiana@mail.ru

Хасанова Камиля Булатовна [Kamilya B. Khasanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-487X>; Researcher ID: X-8667-2019; eLibrary SPIN: 9494-9940; e-mail: kamilya_khasanova@mail.ru

Габидинова Гульназ Фаезовна [Gulnaz F. Gabidinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2616-5017>; eLibrary SPIN: 8893-2184; e-mail: dayparadise@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Валеева Ф.В., Медведева М.С., Киселева Т.А., Хасанова К.Б., Габидинова Г.Ф. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* с изменением жирового компонента тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 7-18. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12807>

TO CITE THIS ARTICLE:

Valeeva FV, Medvedeva MS, Kiseleva TA, Khasanova KB, Gabidinova GF. Association of rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* with the changes in body fat mass in different types of therapy of early carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):7-18. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12807>

ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© О.В. Поварова^{1*}, Е.А. Городецкая¹, О.Ю. Куляк¹, А.Н. Демяненко², И.Л. Алимова², Е.И. Каленикова¹, О.С. Медведев¹

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

²Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Обоснование. Учитывая участие окислительного стресса в патогенезе ожирения, представляет интерес исследование плазменного уровня коэнзима Q10 в корреляционной взаимосвязи с изменениями биохимических показателей, характеризующих нарушения липидного обмена и функционального состояния печени.

Цель. Исследовать содержание коэнзима Q10 и его взаимосвязь с показателями липидограммы и печеночных ферментов у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

Материалы и методы. В одноцентровое одномоментное исследование были включены дети (средний возраст 12 лет) 2 групп: основной ($n=40$; SD индекса массы тела (ИМТ) $>+2,0$) и контрольной ($n=32$; $-1,0 \leq \text{SD ИМТ} \leq +1,0$). У всех детей оценивали SD ИМТ, УЗИ печени, липидограмму, ферменты печени (аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ)), плазменный уровень коэнзима Q10.

Результаты. Уровни коэнзима Q10 в сравниваемых группах были сопоставимы ($p>0,05$) и не отличались у пациентов с различной степенью ожирения. У пациентов основной группы уровень липопротеидов высокой плотности был ниже, а уровень липопротеидов низкой плотности — выше показателей группы контроля. Самые высокие показатели липопротеидов высокой плотности были у пациентов с 1-й степенью ожирения, а триглицеридов — у пациентов с 4-й степенью ожирения. Повышенный уровень холестерина чаще отмечался у детей основной группы (8 (20%); $p=0,037$). 15 (37,5%) пациентов основной группы имели дислипидемию ($p<0,001$). В контрольной группе установлена прямая взаимосвязь уровня коэнзима Q10 и общего холестерина ($r=0,474$; $p=0,009$), в основной группе подобная взаимосвязь отмечалась только у пациентов с 1-й степенью ожирения ($r=0,548$; $p=0,035$).

Показатели АСТ в обследуемых группах не различались, однако уровни АЛТ и соотношения АЛТ/АСТ были выше у пациентов основной группы ($p<0,001$). При этом самые высокие показатели АЛТ и соотношения АЛТ/АСТ отмечались у пациентов с 4-й степенью ожирения. У 18 (45%) детей основной группы отношение АЛТ/АСТ было ≥ 1 ($p<0,001$), при этом у 14 (80%) из них по данным УЗИ печени отмечалось увеличение обеих долей и изменение ее структуры. В контрольной группе установлена прямая взаимосвязь уровня коэнзима Q10 и отношения АЛТ/АСТ ($r=0,412$; $p=0,023$), в основной группе — индекса атерогенности и АЛТ/АСТ ($r=0,436$; $p=0,006$), а у пациентов с 1-й степенью ожирения также коэнзима Q10 и АЛТ ($r=0,875$; $p<0,001$).

Заключение. Нарушение адекватного обеспечения холестерина коэнзимом Q10 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением отражает патогенетическую роль окислительного стресса в развитии дислипидемий и неалкогольной жировой болезни печени и может служить показанием для назначения препаратов коэнзима Q10 с целью коррекции данных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; дети; коэнзим Q10; дислипидемия; неалкогольная жировая болезнь печени.

SUBSTANTIATION OF APPROACHES TO THE CORRECTION OF LIPID METABOLISM DISORDERS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN WITH EXOGENOUS OBESITY

© Oxana V. Povarova^{1*}, Evgenya A. Gorodetskaya¹, Olesya Y. Kulyak¹, Alexandra N. Demyanenko², Irina L. Alimova², Elena I. Kalenikova¹, Oleg S. Medvedev¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

BACKGROUND: According to the involvement of oxidative stress in the pathogenesis of obesity, the plasma level of coenzyme q10 in the correlation relationship with lipid metabolism disorders and functional liver state is of interest to study.

AIM: Substantiation of approaches to the correction of lipid metabolism disorders and non-alcoholic fatty liver disease in children with exogenous obesity based on the content of coenzyme Q10 and its relationship with lipid profile and liver enzymes.

MATERIALS AND METHODS: The single-center cross-sectional study enlisted the control ($n=32$, $-1.0 \leq \text{BMI SD score} \leq +2.0$) and obese ($n=40$, BMI SD score $>+2.0$) groups of children with the mean age of 12 yr. In all children BMI, lipidogram, liver enzymes (ALT and AST), plasma coenzyme Q10 and liver ultrasound examination were assessed.

RESULTS: Patients of both groups were comparable ($p>0.05$) in age and gender. The level of coenzyme Q10 in the compared groups was comparable ($p>0.05$) and did not differ in patients with different degrees of obesity. According to the results of

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



the study of the lipid profile in the obese children, the level of HDL was lower, and the level of LDL was higher than that in control group. The highest value of HDL was obtained in the patients with the 1st degree of obesity and the highest level of triglycerides — in the patients with the 4th degree of obesity. The control group demonstrated moderate correlations between endogenous coenzyme Q10 and total cholesterol ($r=0.474, p=0.009$) which persists in patients with the first degree of obesity ($r = 0.548, p = 0.035$). There was no difference in AST in the study groups, however, the main group demonstrated elevated ALT and ALT/AST ratio ($p < 0.001$). The highest ALT and ALT / AST ratio were observed in patients with greatest degree of obesity. Eighteen obese children (45%) had ALT / AST ratio ≥ 1 (in the control group — one patient (3%) ($p < 0.001$), while fourteen patients showed liver enlargement and structure change according to ultrasound (80%). The control group demonstrated moderate correlations between endogenous coenzyme Q10 and total cholesterol ($r=0.474, p=0.009$) and between coenzyme Q10 and ALT / AST ratio ($r=0.412, p=0.023$). In the obese group there was correlation between AI and ALT / AST ($r = 0.436, p = 0.006$) and in patients with the 1st degree of obesity — between also coenzyme Q10 and ALT ($r = 0.875, p < 0.001$).

CONCLUSION: The disturbances in adequate control of cholesterol by coenzyme Q10 in obese children possibly confirming the involvement of oxidative stress in the pathogenesis of dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease can serve as indication to use coenzyme Q10 in order to correct these complications.

KEYWORDS: obesity; coenzyme Q10; dyslipidemia; non-alcoholic fatty liver disease.

ОБОСНОВАНИЕ

В 2000-е гг. стала ярче проявляться тенденция «омоложения» ряда соматических заболеваний. Усугубляется негативное воздействие таких факторов, как малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, повторяющиеся стрессовые ситуации, что приводит к дисфункции сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной, пищеварительной систем, изменениям психологического состояния. Одним из проявлений данной тенденции является рост частоты встречаемости ожирения у молодого населения [1]. По данным ВОЗ, в 2016 г. избыточную массу тела и ожирение имели около 340 млн детей и подростков от 5 до 19 лет, в 2019 г. — около 1 млн детей в возрасте до 5 лет [2, 3].

Детям и подросткам, у которых наблюдается ожирение, следует уделять особое внимание в связи с высоким риском развития метаболического синдрома и хронических заболеваний в зрелом возрасте [4].

Ранняя диагностика таких осложнений ожирения у детей, как дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, нуждается в дополнительных критериях для обоснования своевременных мер по их коррекции [5, 6]. Учитывая участие окислительного стресса в патогенезе ожирения, представляет интерес исследование плазменного уровня коэнзима Q10 в корреляционной взаимосвязи с изменениями биохимических показателей, характеризующих нарушения липидного обмена и функционального состояния печени [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать содержание коэнзима Q10 и его взаимосвязь с показателями липидограммы и печеночных ферментов у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследование включались пациенты, находившиеся на стационарном обследовании в ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница», педиатрическое отделение №1.

Время исследования. Декабрь 2018– июнь 2019 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Две популяции: пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением и пациенты с нормальной массой тела.

Популяция 1 «пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением».

Критерии включения: возраст от 7 до 15 лет, экзогенно-конституциональное ожирение 1–4 степени (SDS IMT $> +2,0$).

Популяция 2 «пациенты с нормальной массой тела».

Критерии включения: возраст от 7 до 15 лет, нормальная масса тела ($-1,0 \leq \text{SDIMT} \leq +1,0$).

Критерии исключения для обеих популяций: установленный диагноз сахарного диабета 2 типа, наличие воспалительных и аутоиммунных заболеваний печени, прием лекарственных препаратов.

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

Сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное интервенционное двухвыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам проводились антропометрическое исследование (измерение роста и массы тела); расчет SD IMT по программе WHOAntroPlus; биохимический анализ крови с определением уровней общего холестерина, триглицеридов (ТАГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровня печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ); определение плазменного уровня эндогенного антиоксиданта — CoQ10; УЗИ печени; расчет индекса атерогенности (общий холестерин, ммоль/л - ЛПВП, ммоль/л) / ЛПВП, ммоль/л).

Рост измеряли с помощью стандартного вертикального ростомера с точностью до 0,5 см, массу тела — с помощью напольных весов с точностью до 0,1 кг.

Для исследования биохимических показателей липидного обмена и ферментов печени забор крови проводили строго натощак в утренние часы.

Для определения уровня убихинона забор крови осуществляли строго натощак в утренние часы в объеме 1,5 мл в пробирки с добавлением гепарина. Плазму крови отделяли центрифугированием с последующим замораживанием и хранением при температуре -20°C до проведения анализа.

Методы

Общеклинические данные включали анализ антропометрических показателей: SDS ИМТ (число стандартных отклонений от среднего ИМТ для конкретного возраста и пола). Диагностическим критерием ожирения был принят SDS ИМТ $>+2,0$ [8].

Определение уровня убихинона (коэнзима Q10, CoQ10) выполняли по валидированной методике с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (с электрохимическим детектированием на оборудовании фирмы EnvironmentalSciencesAssociate, Inc., США. Регистрацию и обработку хроматографических данных проводили с помощью компьютерной программы фирмы EnvironmentalSciencesAssociate, Inc., (США. Нижний предел количественного определения CoQ10 — 0,25 мкг/мл [9]. Референсные значения коэнзима Q10 0,4–1,0 нмоль/л.

Биохимический анализ крови выполнялся на автоматическом анализаторе IndikoThermoScientific и включал определение общего холестерина, ТАГ, ЛПНП, ЛПВП, уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ). Проводился расчет индекса атерогенности ((общий холестерин, ммоль/л-ЛПВП, ммоль/л)/ ЛПВП, ммоль/л) и отношения АЛТ/АСТ.

Диагноз дислипидемии устанавливался при наличии 2 и более «высоких» и/или «низких» показателей [8].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени проводили на аппарате Philips EPIQ 7. Диагноз неалкогольной жировой болезни печени устанавливался при наличии гепатомегалии, неоднородности паренхимы печени и обеднения сосудистого рисунка в режиме цветного доплеровского картирования [8].

Для оценки влияния степени ожирения на показатели коэнзима Q10, липидограммы и печеночных ферментов пациенты основной группы были дополнительно разделены на 4 группы: с 1, 2, 3 и 4-й степенями ожирения.

Для изучения взаимосвязи уровня коэнзима Q10 и показателей липидограммы пациенты основной группы были дополнительно разделены на 2 группы: с дислипидемией и не имеющие дислипидемии.

Для изучения взаимосвязи уровня коэнзима Q10 и показателей печеночных ферментов пациенты основной группы были дополнительно разделены на 2 группы: с отношением АЛТ/АСТ ≥ 1 и < 1 .

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Анализ данных проводили с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 перцентиль); качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Различия между количественными признаками оценивалось с помощью критерия Краскела–Уоллиса (при сравнении 3 и более выборок) и Манна–Уитни (при сравнении двух выборок). В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различия между качественными признаками оценивалось с помощью точного критерия Фишера. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 17 от 25.11.2017). Все участники исследования и их законные представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 72 пациента, которые были распределены на две группы: основная (n=40) — пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением и контрольная — пациенты с нормальной массой тела (n=32).

Пациенты обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$) по возрасту (12,0 года (8,0–15,0) и 12,0 года (7,0–15,0)) и полу (м/д: 25/15 и 20/12).

Результаты исследуемых биохимических параметров представлены в таблице 1. В каждой группе оцениваемые

Таблица 1. Лабораторные показатели у обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=32)	P между группами
Коэнзим Q10, мкг/мл	0,8 (0,2–1,8)	0,7 (0,2–1,5)	$>0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	4,35 (2,90–7,60)	4,30 (3,50–5,60)	$>0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,7–2,9)	1,7 (0,9–2,5)	0,008
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (1,5–6,1)	2,6 (1,8–3,9)	0,048
Триглицериды, ммоль/л	1,06 (0,43–3,91)	0,97 (0,46–1,78)	$>0,05$
Индекс атерогенности	2,5 (0,6–8,2)	1,7 (0,7–3,8)	$<0,001$
АЛТ, Ед/л	26,0 (11,0–82,0)	16,0 (7,0–25,0)	$<0,001$
АСТ, Ед/л	25,0 (15,0–49,0)	26,0 (14,0–52,0)	$>0,05$
АЛТ/АСТ	1,0 (0,5–1,6)	0,6 (0,3–1,1)	$<0,001$

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 перцентиль); ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ/АСТ — отношение уровня аланинаминотрансферазы к уровню аспартатаминотрансферазы.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов основной группы с различной степенью ожирения

Показатель	1-я степень (n=8)	2-я степень (n=16)	3-я степень (n=12)	4-я степень (n=4)	p
Коэнзим Q10, мкг/мл	0,48 (0,42–0,82)	0,6 (0,71–0,87)	0,66 (0,46–0,77)	0,89 (0,55–1,23)	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,80 (4,00–5,45)	4,20 (4,10–4,76)	4,65 (3,80–4,98)	4,05 (4,02–5,20)	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,78 (1,54–1,84)	1,16 (0,96–1,37)	1,29 (1,06–1,59)	0,88 (0,83–1,11)	0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,84 (2,06–3,46)	2,95 (2,65–3,31)	2,94 (2,28–3,32)	2,64 (2,50–3,70)	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,01 (0,67–1,29)	1,00 (0,71–1,22)	1,05 (0,89–1,16)	1,70 (1,46–2,34)	0,023
Индекс атерогенности	1,92 (1,27–2,71)	2,68 (2,05–3,67)	2,43 (1,85–2,67)	3,44 (2,68–4,84)	0,087
АЛТ, Ед	26,0 (15,0–27,3)	30,0 (17,5–37,5)	23,5 (14,8–27,8)	37,0 (31,8–44,0)	0,001
АСТ, Ед	26,5 (21,3–33,0)	25,0 (18,5–46,5)	24,0 (21,8–27,0)	29,0 (23,0–30,5)	>0,05
АЛТ/АСТ	0,84 (0,80–0,93)	0,97 (0,8–1,35)	0,94 (0,7–1,10)	1,52 (1,42–1,56)	0,016

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме (25–75 перцентиль); ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ/АСТ — отношение уровня аланинаминотрансферазы к уровню аспартатаминотрансферазы.

показатели между мальчиками и девочками не различались, что позволило проводить сравнение без учета пола.

Уровень коэнзима Q10 в сравниваемых группах был сопоставим ($p>0,05$) и не отличался у пациентов с различной степенью ожирения (табл. 2). При индивидуальном анализе повышенный уровень коэнзима Q10 выявлен у 6 (15%) пациентов основной группы (у 4 (12,5%) в контрольной группе), а сниженный — у 5 (12,5%) (у 5 (15,6%) в контрольной группе).

По результатам исследования липидограммы (см. табл. 1) у пациентов основной группы уровень ЛПВП был ниже, а уровень ЛПНП выше показателей группы контроля, что и обуславливает более высокий индекс атерогенности у пациентов основной группы. У пациентов с различной степенью ожирения были получены различия по уровню ЛПВП (самые высокие показатели у пациентов с 1-й степенью ожирения) и триглицеридов (самый

высокий уровень у пациентов с 4-й степенью ожирения) (табл. 2).

В отсутствие статистически значимых различий по содержанию холестерина в исследуемых группах, при индивидуальном анализе повышенный уровень холестерина чаще отмечался у детей основной группы в сравнении с контрольной (8 (20 %) и 1 (3%); $p=0,037$). 15 (37,5%) пациентов основной группы имели дислипидемию (в контрольной группе — 1 (3%, $p<0,001$), однако уровень коэнзима Q10 у них (0,81 (0,52–0,86)) статистически значимо не различался по сравнению с пациентами без диагностированной дислипидемии (0,72 (0,46–0,91)).

При проведении корреляционного анализа в контрольной группе установлена прямая взаимосвязь уровня коэнзима Q10 и общего холестерина ($r=0,474$, $p=0,009$), в основной группе подобная взаимосвязь отмечалась только у пациентов с 1-й степенью ожирения ($r=0,548$, $p=0,035$) (рис. 1).

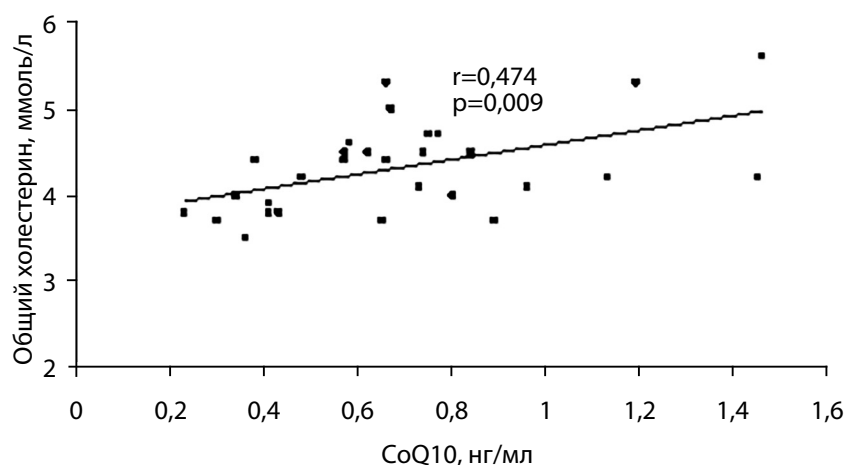


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи между коэнзимом Q10 и общим холестерином в контрольной группе.

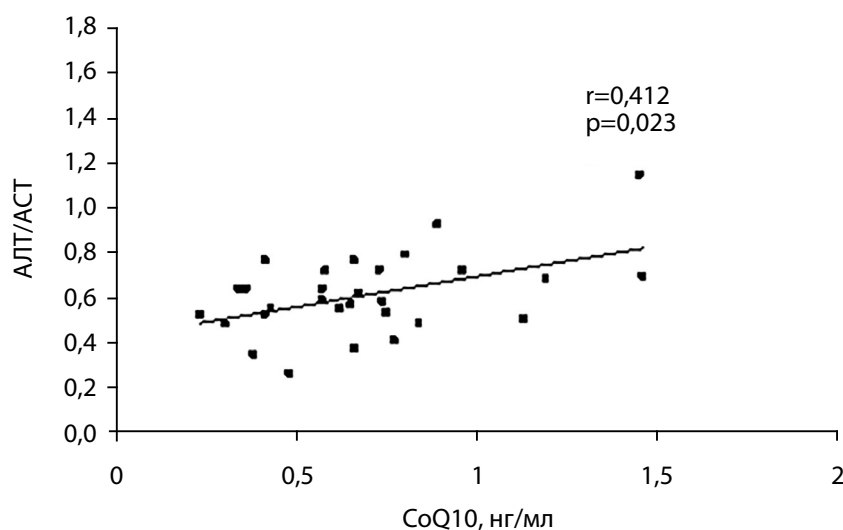


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи между коэнзимом Q10 и отношением АЛТ/АСТ в контрольной группе.

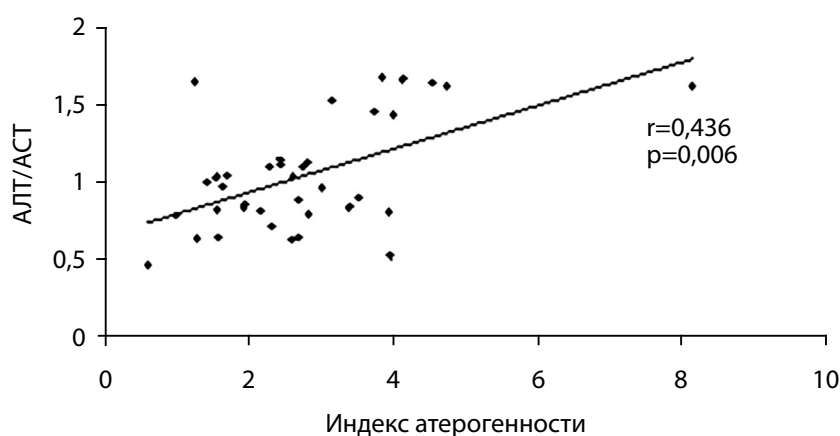


Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи между индексом атерогенности и отношением АЛТ/АСТ в основной группе.

При анализе уровня печеночных ферментов разницы по АСТ в обследуемых группах получено не было, однако уровень АЛТ и соотношения АЛТ/АСТ были достоверно выше у пациентов основной группы ($p < 0,001$) (см. табл. 1). При этом самые высокие показатели АЛТ и соотношения АЛТ/АСТ отмечались у пациентов с 4-й степенью ожирения (табл. 2).

У 18 (45%) детей основной группы отношение АЛТ/АСТ было ≥ 1 (в группе контроля — у 1 (3%) ($p < 0,001$), при этом у 14 (80%) из них по данным УЗИ печени отмечалось увеличение обеих долей и изменение ее структуры.

При проведении корреляционного анализа в контрольной группе установлена прямая взаимосвязь уровня коэнзима Q10 и отношения АЛТ/АСТ ($r = 0,412$; $p = 0,023$) (рис. 2), в основной группе — индекса атерогенности и АЛТ/АСТ ($r = 0,436$; $p = 0,006$) (рис. 3), а у пациентов с 1-й степенью ожирения также коэнзима Q10 и АЛТ ($r = 0,875$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Обследованы 72 пациента в условиях ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» с подбором участников по принципу «случай-контроль». Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Сопоставление с другими публикациями

Одним из патогенетических звеньев ожирения, сопровождающегося хроническим воспалением, является окислительный стресс [7]. В результате многочисленных клинических исследований у пациентов с ожирением были выявлены снижение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), снижение общего антиоксидантного статуса плазмы крови, а также положительная взаимосвязь между уровнем перечисленных маркеров окислительного стресса и ИМТ [10–12]. Учитывая важнейшую роль коэнзима Q10 в работе дыхательной цепи митохондрий, а также его антиоксидантную функцию понятен интерес исследователей к этому соединению [13, 14].

В нашем исследовании, включающем преимущественно детей с 2-й и 3-й степенью ожирения, не было достоверных изменений плазменных уровней коэнзима Q10 относительно детей контрольной группы. В литературе содержатся противоречивые данные о взаимосвязи ожирения с уровнем коэнзима Q10. Так, в исследовании А. Gvozdjakova и соавт. у детей в возрасте от 10 до 18 лет с преимущественно средней степенью ожирения и повышенным уровнем общего холестерина установлено снижение общего содержания коэнзима Q10 в плазме крови на 51 и 59% у мальчиков и девочек соответственно [14].

В исследовании S. Muhtaroglu у детей с ожирением той же возрастной группы при повышенных уровнях общего холестерина, ЛПНП содержание коэнзима Q10 в плазме было снижено [15]. Однако в исследовании T. Menke и соавт. у детей в возрасте 10–13 лет с умеренной степенью ожирения при повышенном содержании холестерина в плазме не выявлено изменений уровня коэнзима Q10, нормированного на холестерин [16].

Известно, что в плазме крови холестерин является основным носителем коэнзима Q10, а коэнзим Q10, в свою очередь, — важнейшим компонентом его антиоксидантной защиты [13]. В нашем исследовании у пациентов основной группы присутствовала прямая корреляционная связь между уровнями коэнзима Q10 и общего холестерина только при 1-й степени ожирения, существующая и в контрольной группе. При ≥ 2 -й степени ожирения подобная взаимосвязь отсутствовала. Обнаруженное у детей с ожирением нарушение адекватного обеспечения холестерина коэнзимом Q10 может являться следствием снижения содержания коэнзима Q10 в печени на фоне воспаления и одной из причин наблюдаемой у этих пациентов дислипидемии. По данным A. Gvozdjakova и соавт., при прогрессировании ожирения у детей наблюдается дальнейшее повышение уровня холестерина и снижение содержания коэнзима Q10 в плазме [14].

Согласно современным патогенетическим представлениям, ожирение является следствием хронического воспалительного процесса в жировой ткани, имеющего тенденцию к распространению в том числе и на гепатоциты, с последующим развитием осложнений в виде неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), одним из биохимических критериев которой предлагается рассматривать соотношение АЛТ/АСТ ≥ 1 [17–19].

В обследованной нами группе детей с ожирением относительно контрольной группы отмечалось двукратное статистически значимое повышение уровня АЛТ (в пределах референтных значений) и соотношения АЛТ/АСТ. Увеличение соотношения АЛТ/АСТ в этой группе коррелировало с проявлением дислипидемии, что отражает взаимосвязь воспалительных изменений в гепатоцитах с повышенной интенсивностью окислительных процессов. Основываясь на гистологических изменениях в печени на субклеточном уровне (накоплении жирных кислот в гепатоцитах, окислении фосфолипидов мембран клеток, в т.ч. мембран митохондрий), некоторые авторы рассматривают НАЖБП как «митохондриальное заболевание» [20]. В обзорной статье K. Botham и соавт. анализируются многочисленные клинические и экспериментальные исследования при НАЖБП и приводятся противоречивые данные об уровнях коэнзима Q10 как в виде повышения плазматического уровня в одних исследованиях, так и понижения уровня в плазме и ткани печени, что, возможно, является отражением различных стадий патологического процесса в печени и постепенным сокращением «запасов» коэнзима Q10 [21]. Также в нашем исследовании были выявлены корреляционная связь между соотношением АЛТ/АСТ и уровнем коэнзима Q10 в плазме крови детей контрольной группы и отсутствие этой связи у пациентов основной группы при наличии у детей с 1-й степенью ожирения прямой корреляционной связи между коэнзимом Q10 и АЛТ. Дисбаланс между значениями АЛТ/АСТ и уровнем коэнзима Q10 при ожирении может являться следствием разнонаправленных изменений плазменных

уровней АЛТ и эндогенного антиоксиданта коэнзима Q10 в результате патологического процесса в печени, ведущего к повышению содержания в плазме печеночных ферментов и истощению запасов (снижению синтеза) коэнзима Q10.

Ограничения исследования

Ограничением данной работы является небольшая выборка пациентов с ожирением, в том числе с 1-й и 4-й степенями.

Направления дальнейших исследований

Запланировано продолжение исследования с оценкой эффективности применения коэнзима Q10 для коррекции дислипидемий у детей с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования у детей с экзогенно-конституциональным ожирением были выявлены нарушения липидного обмена, изменения активности печеночных ферментов, степень выраженности которых прогрессировала по мере увеличения степени ожирения.

В группе детей без ожирения были установлены прямые корреляционные взаимосвязи коэнзима Q10 с общим холестерином и отношением АЛТ/АСТ, которые присутствовали у пациентов с 1-й степенью ожирения и исчезали по мере прогрессирования заболевания.

Таким образом, нарушение адекватного обеспечения холестерина коэнзимом Q10 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением отражает патогенетическую роль окислительного стресса в развитии дислипидемий и неалкогольной жировой болезни печени и может служить показанием для назначения препаратов коэнзима Q10 с целью коррекции данных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Поварова О.В. — разработка протокола исследования, сбор материала, обработка и интерпретация результатов, подготовка рукописи; Городецкая Е.А. — разработка протокола исследования, интерпретация результатов, контроль и координация проведения исследования, внесение правок в рукопись; Куляк О.Ю. — хроматографический анализ содержания коэнзима Q10, сбор материала, обработка и интерпретация результатов; Демяненко А.Н. — сбор материала, обработка и интерпретация результатов, внесение правок в рукопись; Алимова И.Л. — разработка протокола исследования, сбор материала, анализ результатов, подготовка рукописи; Каленикова Е.И. — хроматографический анализ содержания коэнзима Q10, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи; Медведев О.С. — анализ и интерпретация полученных результатов, 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. 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

- Wang LX, Gurka MJ, DeBoer MD. Metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents. *Minerva Pediatr.* 2018;70:467-475. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05290-8>
- Garwood P, Chaib F, Brogan C. Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO. [cited 2017 October 11]. Available from: <https://www.who.int/news/item/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who>
- WHO: obesity and overweight. [cited 2020 April 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Бокова Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и основные компоненты метаболического синдрома у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 173. — №1. — С. 15-20. [Bokova TA. Non-alcoholic fatty liver disease in children: relationship with the main components of metabolic syndrome in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173 (1):15-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-15-20>
- Weihe P, Weihrach-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8:472-479. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00357-x>
- DeBoer MD. Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrients.* 2019;11:1788-1790. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081788>
- Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;10:423-444. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>
- Клинические рекомендации «Ожирение у детей» 2021 г. [Klinicheskie rekomendacii «Ozhirenie u detej» 2021. (In Russ.)]. Доступно по: http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/229_2. Ссылка активна на 12.10.2021.
- Kalenikova EI, Gorodetskaya EA, Medvedev OS. Pharmacokinetics of coenzyme Q10. *Bull Exp Biol Med.* 2008;146 (3):313-316. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0270-8>
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., и др. Оценка обеспеченности витаминами-антиоксидантами пациентов с ожирением с позиций риска развития сопутствующих заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 22-32. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Kosheleva OV, et al. Antioxidant vitamin status of obese patients in terms of the risk of comorbidities. *Obesity and metabolism*. 2020;17 (1):22-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10144>
- Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2020. — Т. 65. — №1. — С. 22-29. [Povarova OV, Gorodetskaya EA, Kalenikova EI, Medvedev OS. Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis. *Russian Bull Perinatol Pediatr.* 2020;65 (1):22-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29>
- Vona R, Gambardella L, Cittadini C, et al. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1-19. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8267234>
- Casagrande D, Waib PH, Jordão Júnior AA. Mechanisms of action and effects of the administration of Coenzyme Q10 on metabolic syndrome. *J Nutr Intermed Metab.* 2018;13:26-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2018.08.002>
- Gvozdkakova A, Kucharska J, Tkacov M, et al. Ratio of lipid parameters to coenzyme Q10 could be used as biomarker of the development of early complications of obesity in children. *Bratisl. Lek. Listy.* 2012;113:21-25. doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2012_005
- Muhtagorlu S, Koca SO, Cetin I, et al. Investigation of ischemia modified albumin and coenzyme Q10 levels in obese children with metabolic syndrome. *TJB.* 2016;41:443-449. doi: <https://doi.org/10.1515/tjb-2016-0147>
- Menke T, Niklowitz P, de Sousa G, et al. Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children. *Clin. Chim. Acta.* 2004;349:121-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.06.015>
- Павловская Е.В., Строкова Т.В., Пырьева Е.А., Шилина Н.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением: современные аспекты диагностики и лечения // *Вопросы детской диетологии*. — 2021. — Т. 19. — №2. — С. 53-61. [Pavlovskaya EV, Strokovaya TV, Pyryeva EA, Shilina NM. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children: modern aspects of diagnosis and treatment. *Pediatric Nutrition.* 2021;19 (2):53-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-2-53-61>
- Kawamoto R, Kohara K, Kusunoki T, et al. Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is the best surrogate marker for insulin resistance in non-obese Japanese adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-117>
- Homsanit M, Sanguankeo A, Upala S, Udol K. Abnormal liver enzymes in Thai patients with metabolic syndromes. *J Med Assoc Thai.* 2012;95:444.
- Ajith TA. Role of mitochondria and mitochondria-targeted agents in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45:413-421. doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12886>
- Botham KM, Napolitano M, Bravo E. The emerging role of disturbed CoQ metabolism in nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Nutrients.* 2015;7:9834-9846. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7125501>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Поварова Оксана Викторовна, к.м.н. [Oxana V. Povarova, MD, PhD]; адрес: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1 [address: 27/1, Lomonosov avenue, 119991, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1820-299X>; Researcher ID: R-3090-2016; Scopus Author ID: 6603347164; eLibrary SPIN: 6244-2772; e-mail: oxpovarova@gmail.com

Городецкая Евгения Ароновна, к.б.н., доцент [Evgeniya A. Gorodetskaya, Ph in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7106-3338>; Scopus Author ID: 6603700637; eLibrary ID: 82831; e-mail: gorodeag@mail.ru
 Куляк Олеся Юрьевна, к.фарм.н. [Olesya J. Kulyak, Ph in pharmacy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0385-3474>; Researcher ID: ААО-6219-2021; Scopus Author ID: 57039988900; eLibrary SPIN: 9697-1220; e-mail: kulyak-olesya@mail.ru
 Демяненко Александра Николаевна, к.м.н. [Alexandra N. Demyanenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8787-6819>; eLibrary SPIN: 6889-8349; e-mail: alex-glam@mail.ru
 Алимова Ирина Леонидовна, д.м.н., профессор [Irina L. Alimova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-1337>; eLibrary SPIN: 4583-9822; e-mail: iri-alimova@yandex.ru
 Каленикова Елена Игоревна, д.фарм.н., профессор [Elena I. Kalenikova, Ph in pharmacy, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0068-2788>; Scopus Author ID: 6603796631; eLibrary SPIN: 5868-6998; e-mail: eikalenii@yandex.ru
 Медведев Олег Стефанович, д.м.н., профессор [Oleg S. Medvedev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>; Researcher ID: A-5674-2016; Scopus Author ID: 7103337682; eLibrary SPIN: 7696-3683; e-mail: oleg.medvedev@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Поварова О.В., Городецкая Е.А., Куляк О.Ю., Демяненко А.Н., Алимova И.Л., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Обоснование подходов к коррекции нарушений липидного обмена и неалкогольной жировой болезни печени у детей с экзогенно-конституциональным ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 19-26. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12802>

TO CITE THIS ARTICLE:

Povarova OV, Gorodetskaya EA, Kulyak OY, Demyanenko AN, Alimova IL, Kalenikova EI, Medvedev OS. Substantiation of approaches to the correction of lipid metabolism disorders and non-alcoholic fatty liver disease in children with exogenous obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):19-26. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12802>

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА



© Т.В. Чубаров^{1*}, В.А. Петеркова², Г.А. Батищева¹, О.А. Жданова¹, О.Г. Шаршова¹, А.И. Артющенко¹, А.В. Бессонова²

¹Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) чаще развивается у детей при наличии факторов риска — ожирения и избыточной массы тела, отягощенной наследственности и генетической предрасположенности.

Цель. Изучение особенностей клинического течения АГ у подростков с нормальной массой тела, избытком массы тела и ожирением.

Материалы и методы. Исследование проводилось у детей с диагнозом АГ, находившихся на лечении в двух детских больницах г. Воронежа в 2016–2020 гг. Проводился ретроспективный анализ историй болезни детей, учитывались данные анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования. У части детей проведено генетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции для определения патологических аллелей генов, регулирующих артериальное давление (АД).

Результаты. В исследовании приняли участие 96 пациентов в возрасте от 9 до 17 лет. В группу детей с нормальной массой тела включены 38 пациентов (39,6%), медиана возраста 16,4 года (10,7; 17,9), с избытком массы тела — 33 человека (34,4%), медиана возраста 15,2 года (12,0; 17,9), с ожирением — 25 детей (26,0%), медиана возраста 14,5 года (9,2; 17,9). Дети с ожирением развивали АГ в более раннем возрасте ($p=0,023$). По данным суточного мониторирования АД (СМАД) патологические значения систолического АД (САД) днем (выше значения 95-го перцентиля) среди детей с нормальной массой тела наблюдались у 17 пациентов (44,7%), среди детей с избытком массы тела — у 14 человек (42,4%), среди детей с ожирением — у 16 человек (64%), $p=0,031$. Получены достоверные различия между группами по значениям индекса времени (ИВ) САД ночью ($p=0,006$). ИВ диастолического АД днем $>50\%$ был отмечен только в группе детей с ожирением — 4 человека (16%) ($p=0,042$). При проведении генетического исследования у отдельных пациентов наиболее часто выявлялись патологические аллели гена ангиотензиногена (AGT: 704 T>C), гена альдостеронсинтазы (CYP11B2: -344 C>T) и эндотелиальной синтазы азота 3 типа (NOS3: -786 T>C).

Заключение. Дети с ожирением раньше развивали АГ по сравнению со своими сверстниками с нормальной массой тела и чаще имели неблагоприятный профиль течения АГ по данным СМАД. Данные результаты могут использоваться для подбора персонализированной терапии, а также формирования настороженности в поражении определенных органов-мишеней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия; ожирение; дети.

CHARACTERISTICS OF BLOOD PRESSURE LEVEL IN CHILDREN WITH DIFFERENT BODY WEIGHT

© Timofey V. Chubarov^{1*}, Valentina A. Peterkova², Galina A. Batischeva¹, Olga A. Zhdanova¹, Olga G. Sharshova¹, Anna I. Artyushchenko¹, Anna V. Bessonova²

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

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

BACKGROUND: Essential arterial hypertension (AH) develops more often in children with accompanying risk factors — obesity, overweight, positive heredity and genetic predisposition.

AIM: Study of peculiarities of arterial hypertension clinical course in adolescents with normal body weight, overweight and obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on children with arterial hypertension who received treatment in two hospitals in Voronezh in 2016–2020. A retrospective analysis of the children's case histories was carried out taking into account the anamnesis, clinical laboratory and instrumental examination data and the pharmacotherapy. Some children underwent polymerase chain reaction genetic testing to determine pathological alleles of genes regulating blood pressure (BP).

RESULTS: 96 patients aged 9 to 17 took part in the study. The group with normal body weight included 38 children (39.6%), median age 16.4 (aged 10.7; 17.9), with overweight — 33 people (34.4%), median age 15.2 (aged 12.0; 17.9), with obesity — 25 children (26.0%), median age 14.5 (aged 9.2; 17.9). Obese children developed arterial hypertension at earlier age ($p = 0.023$). According to blood pressure daily monitoring (BPDМ), pathological values of systolic blood pressure (SBP) during the day (above the 95th percentile) among children with normal body weight were observed in 17 patients (44.7%), with excess body weight — in 14 people (42.4%), with obesity — in 16 people (64%), $p = 0.031$. Accurate difference values between the groups were obtained in terms of time index (TI) of SBP at night ($p = 0.006$). Time index of diastolic BP during the day $> 50\%$ was observed only in the obese children group — 4 people (16%) ($p = 0.042$). Pathological alleles of the angiotensinogen gene (AGT: 704 T>C), aldosterone synthase gene (CYP11B2: -344 C>T) and endothelial nitrogen synthase type 3 (NOS3: -786 T>C) were identified most frequently during genetic testing in some patients.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 08.03.2021. Accepted: 30.03.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – № 1. – С. 27–34

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12721>

Obesity and metabolism. 2022;19(1): 27–34



CONCLUSION: Children with obesity developed earlier arterial hypertension compared to the same-age children with normal body weight and more often had unfavorable type of arterial hypertension according to BPDМ. These results can be used to choose individual therapy and to develop special attention as regards certain target organs damage.

KEYWORDS: arterial hypertension, obesity; children.

ОБОСНОВАНИЕ

Истоки первичной артериальной гипертензии (АГ) закладываются в детском и подростковом возрасте, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и артериального давления (АД) [1]. В настоящее время АГ встречается у 6,8–18% подростков, имеющих хронические заболевания, и по распространенности уступает только астме и ожирению [2]. АГ у детей и подростков является фактором риска атеросклероза, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных осложнений, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, которые могут возникнуть во взрослом возрасте [3, 4].

Эссенциальная АГ чаще развивается у детей при наличии факторов риска — ожирения и избыточной массы тела, отягощенной наследственности и генетической предрасположенности [1]. Ожирение относится к наиболее значимой медико-социальной проблеме, стоящей перед здравоохранением большинства стран мира. Распространенность ожирения среди детей в возрасте от 6 до 11 лет за последние 20 лет увеличилась почти в 2 раза (с 7 до 13%), а среди подростков в возрасте от 12 до 19 лет — практически в 3 раза (с 5 до 14%) [2]. Распространенность АГ среди детской популяции составляет в настоящее время от 2,2 до 22,0% [5]. Ожирение связано с АГ и ухудшает ее прогноз. По данным отечественных и зарубежных исследователей, избыток массы тела коррелирует с уровнем артериального давления [3, 4, 6]. По данным Flynn J.T. et al. (2017), распространенность АГ у подростков с избыточной массой тела и ожирением составляет до 24,8% [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей клинического течения АГ у подростков с нормальной массой тела, избытком массы тела и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Воронежская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1».

Время исследования. Исследование включало ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в период с января 2016 г. по декабрь 2020 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция, которую составили дети с первичной АГ.

Критерии включения: дети (мальчики и девочки), которые проходили обследование по поводу АГ в условиях стационара.

Критерий исключения: наличие симптоматической АГ.

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

Сплошной.

Дизайн исследования

Проводилось многоцентровое наблюдательное одномоментное ретроспективное одновыборочное неконтурируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Проводился ретроспективный анализ историй болезни детей, учитывались данные анамнеза, клиничко-лабораторного, инструментального обследования и проводимая фармакотерапия. В интересах исследования части детей было проведено генетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения патологических аллелей генов, регулирующих АД.

Методы

АГ диагностировалась в соответствии с российскими Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии у детей и подростков [1]. К АГ относили состояние, при котором средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании 3 отдельных измерений, более или равен значению 95-го перцентиля АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Физическое развитие детей оценивалось согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2] с использованием программы WHO AnthroPlus. Избыток массы тела диагностировали при значениях индекса массы тела (ИМТ) для соответствующего возраста и пола ребенка более 1 и менее 2 стандартных отклонений (standard deviation score, SDS), ожирение — более 2 SDS ИМТ [2].

Оценивалась характеристика состояния сердечно-сосудистой системы, наличие поражения органов-мишеней, особенности течения АГ у подростков с избытком массы тела и ожирением. Проводилась оценка фармакотерапии у пациентов с АГ с учетом наличия или отсутствия избытка массы тела и ожирения.

Данные наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям формировались на основании данных анамнеза и опроса родителей пациентов, оценивались показатели физического развития (длина тела, масса тела, ИМТ), АД (результаты мониторингирования АД по дневникам наблюдений), инструментальных исследований (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточного мониторингирования артериального давления (СМАД)).

У части пациентов проводилось исследование в крови генетических маркеров АГ методом ПЦР: гена *AGTR1*

(кодирует ангиотензиновый рецептор 1), гена *AGTR2* (кодирует ангиотензиновый рецептор-2), генов ангиотензиногена (*AGT C521T* и *AGT T704C*), генов ангиотензиновых рецепторов (*AGTR1 A1166C* и *AGTR2 G1675A*), гена альдостерон-синтазы *CYP11B2 (C(-344)T)*, гена *ADD1 (G1378T)*, кодирующего белок альфа-аддуцин, гена *GNB3*, кодирующего G-белок, и гена *NOS3* (эндотелиальной синтазы азота).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Методы статистического анализа данных:

- анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки Statistica 6.1 и программы Biostat (версия 4.03);
- качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентов, количественные — в виде медианы и максимальных и минимальных значений;
- для анализа различий в группах использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Достоверность различий определяли при значениях $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены Этическим комитетом ГБОУ ВПО

«ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 2 от 26.05.2016 г.). От всех пациентов или их законных представителей получено информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены дети, которые находились на лечении в кардиологическом отделении с диагнозом АГ.

Выборку составили 96 пациентов в возрасте от 9 до 17 лет, средний возраст — 15,9 года (14,1; 16,8). Мальчиков было 70 (72,9%), девочек — 26 (27,1%). Жители города Воронежа — 46 (47,9%), районов области — 50 детей (52,1%).

В группу детей с нормальной массой тела включены 38 пациентов (39,6%), медиана возраста 16,4 года (10,7; 17,9), с избытком массы тела — 33 человека (34,4%), медиана возраста 15,2 года (12,0; 17,9), с ожирением — 25 детей (26,0%), медиана возраста 14,8 года (9,2; 17,9). Среди наших пациентов не было детей с недостатком массы тела. На основании проведенных наблюдений дети с ожирением развивали АГ в более раннем возрасте ($p=0,029$) (рис. 1).

По данным СМАД патологический уровень САД днем (среднее значение выше 95-го перцентиля) среди детей с нормальной массой тела наблюдался у 17 пациентов (44,7%), среди детей с избытком массы тела данный показатель встречался у 14 человек (42,4%), среди детей с ожирением — 16 человек (64%). Полученные различия достоверны, $p=0,031$. Данные наглядно представлены на рис. 2.

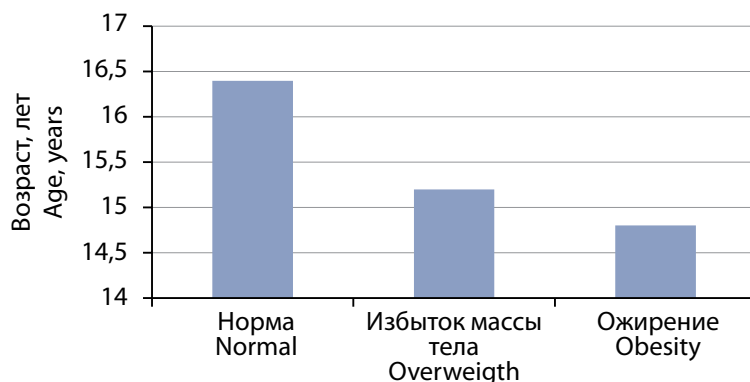


Рисунок 1. Медиана возраста пациентов с артериальной гипертензией и различными значениями индекса массы тела.

Figure 1. Median age of patients with arterial hypertension and different values of body mass index

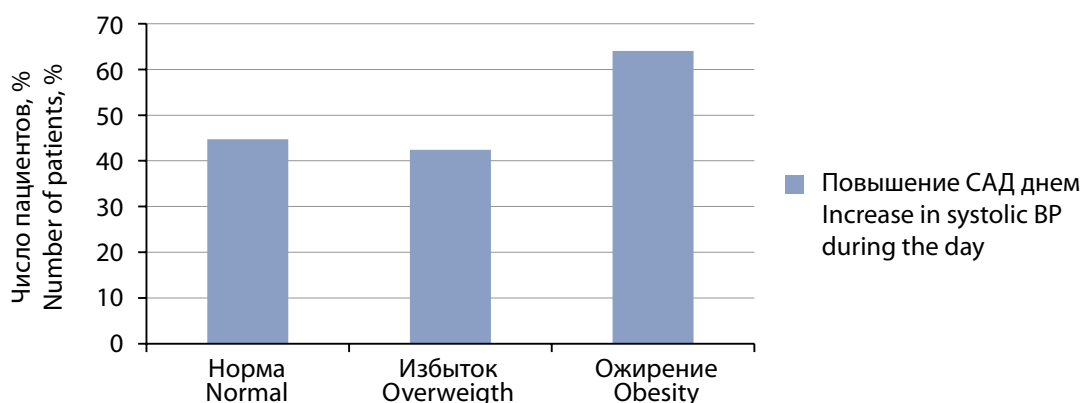


Рисунок 2. Частота встречаемости патологических значений среднего систолического артериального давления днем у пациентов с различной массой тела.

Figure 2. The frequency of pathological values of mean systolic BP during the day in patients with different body weight.

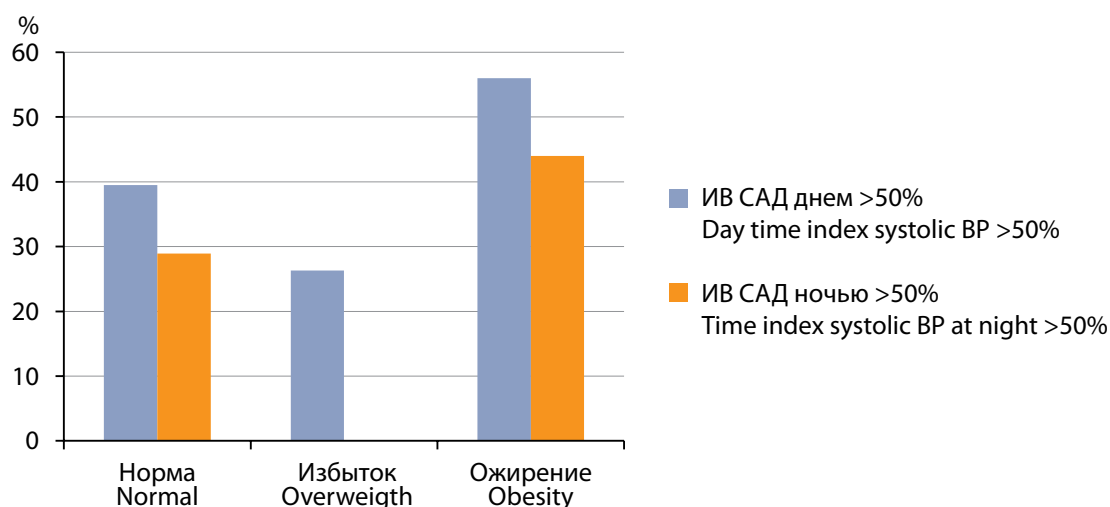


Рисунок 3. Частота встречаемости патологических значений индекса времени систолического артериального давления у пациентов с различными значениями индекса массы тела.

Figure 3. Frequency of pathological values of the systolic blood pressure time index in patients with different body mass index values.

Высокое среднее САД ночью отмечалось у 12 детей с нормальной массой (31,5%), с избытком массы тела — у 9 детей (27,2%), среди пациентов с ожирением — у 14 человек (56%). Достоверных различий между группами не получено, $p=0,130$.

Анализ стойкости АГ проводился с помощью величины индекса времени (ИБ). При ИБ 25–50% течение АГ расценивалось как лабильное, значение ИБ более 50% свидетельствовало о стабильной АГ. Так, в группе детей с нормальной массой тела ИБ САД днем >50% наблюдался у 15 детей (39,5%), ночью — у 11 детей (28,9%), в группе детей с избытком массой тела — днем у 7 человек (26,3%), ночью патологических показателей не было зафиксировано, в группе детей с ожирением — у 14 человек (56%) днем, ночью — у 11 человек (44%). Получены достоверные различия между группами по значениям ИБ САД ночью ($p=0,006$).

ИБ ДАД днем >50% был отмечен только в группе детей с ожирением — 4 человека (16%) ($p=0,042$), ночью наблюдался у 3 детей (7,9%) с нормальной массой тела, в группе детей с избытком массой тела не был зафиксирован, в группе детей с ожирением — у 3 человек (12%), достоверных различий среди сравниваемых групп не получено ($p=0,250$).

Для определения адекватности снижения АД ночью использовался суточный индекс (СИ), который в норме составлял 10–20% по сравнению с дневными показателями. СИ САД менее 10%, который свидетельствует о недостаточном снижении ночного АД [1], в группе детей с нормальной массой наблюдался у 9 человек (23,6%), среди детей с избытком массы — у 6 человек (18,2%), среди детей с ожирением — у 8 человек (32%). Низкое значение СИ ассоциировано с поражением органов-мишеней. СИ САД более 20% (повышенная степень снижения АД ночью) в группе детей с нормальной массой наблюдался у 1 ребенка (2,6%), с избытком массы тела — также у 1 человека (3%), среди детей с ожирением не наблюдалось, $p=0,670$. СИ ДАД более 20% (повышенная степень снижения АД ночью) в группе детей с нормальной массой наблюдался у 9 человек (23,7%), среди детей с избытком массы — у 8 человек (24,2%), среди детей с ожирением — у 4 человек (16%), $p=0,630$. СИ ДАД

менее 10% (недостаточное снижение АД ночью) в группе детей с нормальной массой наблюдался у 5 человек (13,1%), среди детей с избытком массы — у 7 человек (21,2%), среди детей с ожирением — у 5 человек (20%), $p=0,612$. У одного ребенка (3%) из группы с избытком массы тела отмечался СИ ДАД ночью менее 0%, что говорит об устойчивом ночном повышении ДАД.

По результатам эхокардиографии утолщение межжелудочковой перегородки было выявлено у 3 детей с нормальной массой тела (7,8%), у 4 детей с избытком массы тела (12,1%), у 2 детей с ожирением (8%), признаки концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка отмечены у одного ребенка с избытком массы тела (3%). Достоверных различий между группами не получено ($p=0,678$). Все дети с изменениями по данным ультразвукового исследования сердца имели стойкую систоло-диастолическую АГ.

Среди пациентов 1-й группы у 7 человек (18,4%) имелся отягощенный наследственный анамнез (хотя бы один из родителей страдал АГ), во 2-й группе выявлены 8 детей (24,2%), которые имели отягощенную наследственность по гипертензии среди родственников 1-й линии, в 3-й группе — 7 детей (28%), $p=0,322$. Отягощенный наследственный анамнез по ожирению, согласно данным, полученным из медицинской документации, отмечался у 2 (6,1%) детей из группы с избытком массы тела, 5 (20%) детей из группы ожирения, не отягощен у детей из группы с нормальной массой тела. Данные значения могут быть связаны с дефектами сбора наследственного анамнеза.

Трем пациентам из группы с избытком массы тела и 3 детям с ожирением было проведено генетическое тестирование методом ПЦР для выявления патологических аллелей генов АГ. Оценивались варианты кодирующего альфа-аддуцин гена *ADD1*: 1378 G>T, гена ангиотензиногена *AGT*: 521 C>T и *AGT*: 704 T>C, генов, кодирующих рецепторы к ангиотензину 1 и 2, *AGTR1*: 1166 A>C и *AGTR2*: 1675 C>A, гена альдостерон-синтазы *CYP11B2*: -344 C>T, эндотелиальной синтазы азота 3 типа *NOS3*: -786 T>C *NOS3*: 894 G>T. Результаты представлены на рис. 4. Генетическое исследование в группе детей с нормальной массой тела авторами планируется провести в ходе дальнейших исследований.

У всех пациентов выявлялись патологические аллели генов, ассоциированных с АГ. Двое детей с избытком массы тела имели изменения генов ангиотензиногена, что может приводить к повышению уровня ангиотензиногена в крови, гена альдостерон-синтазы и эндотелиальной синтазы азота. Реже у детей с избытком массы тела выявлялись изменения генов белка альфа-адудина, участвующего в транспорте ионов натрия в клетках почечных канальцев, гена ангиотензинового рецептора 2, гена, кодирующего активность G-белка.

Все дети с ожирением имели патологические аллели гена *NOS3*, у большинства были изменены гены ангиотензина, альдостерон-синтазы, G-белка. Не было выявлено патологических аллелей гена *AGTR1*.

Нежелательных явлений в ходе исследования выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

На репрезентативность выборки могли оказать влияние внешние факторы. В частности, популяцию составили дети с более тяжелым течением заболевания, нуждавшиеся в лечении в условиях стационара. Возможным остается влияние социального фактора — большинство детей относились к городскому населению. Вероятно, в популяции детей с ожирением имеется достаточное количество невыявленных случаев АГ, что связано с низкой настороженностью среди родителей и врачей первичного звена.

Сопоставление с другими публикациями

Дети с ожирением, по нашим данным, развивали АГ в более раннем возрасте (медиана 14,5 года), чем дети с нормальной массой тела и избытком массы тела. Изучение распространенности АГ среди детей Санкт-Петербурга, проведенное Н.Б. Куприенко и Н.Н. Смирновой (2020), выявило высокую распространенность АГ среди

детей с избыточной массой тела и ожирением — до 6,5% по сравнению с 0,6% среди детей с нормальной массой тела [8]. Практически в любом возрасте динамика АД зависит от динамики ИМТ. Об этом свидетельствуют и данные, опубликованные Американской академией педиатрии: повышенный ИМТ даже в раннем детском возрасте ассоциирован с более высоким АД в будущем [4]. Вероятно, риск развития АГ возрастает с увеличением степени ожирения. Полученные нами данные свидетельствуют о более неблагоприятном течении АГ у детей с ожирением, что, вероятно, способствует раннему поражению органов-мишеней и развитию осложнений во взрослом возрасте [7]. По нашим данным, патологические значения САД днем (выше значения 95-го перцентиля) достоверно чаще встречались среди детей с ожирением (64,0%) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (42,4%), $p=0,031$. Дети с ожирением имели более высокие значения индекса времени САД ночью и индекса времени ДАД ночью ($p=0,006$ и $0,042$ соответственно). Изменения миокарда по данным ультразвукового исследования сердца выявлены у пациентов со стойкой систоло-диастолической гипертензией. О неблагоприятном течении и прогнозе АГ у детей с ожирением свидетельствуют многочисленные литературные источники [8–10]. Греков И.С. и соавт. (2020), проведя обзор литературных данных, указывают, что ожирение рассматривается как один из факторов риска развития эссенциальной АГ. У детей с метаболическим синдромом и АГ увеличивается риск развития ишемической болезни сердца уже в молодом возрасте [8].

АГ является полиэтиологическим и многофакторным заболеванием. В настоящее время выделяют несколько патофизиологических механизмов формирования АГ у детей с нарушениями питания. Возникающая при ожирении инсулинорезистентность приводит к повышению активности симпатической нервной системы, что вызывает активацию юктагломерулярного аппарата почки и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,

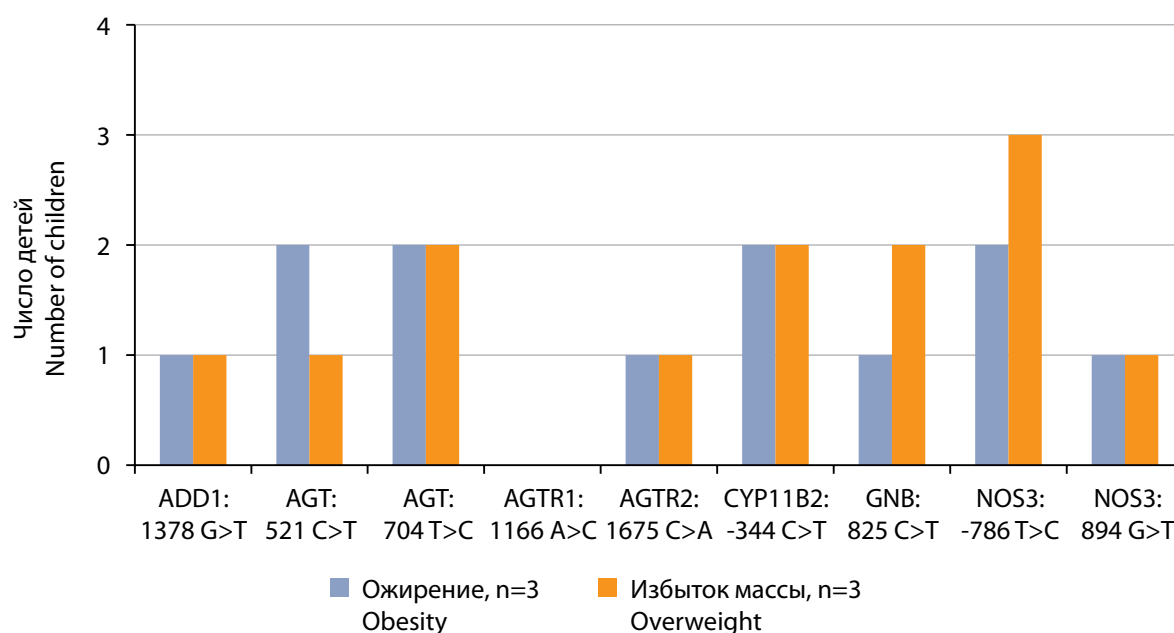


Рисунок 4. Частота встречаемости патологических аллелей генов, ассоциированных с артериальной гипертензией, среди детей с различными значениями индекса массы тела.

Figure 4. The frequency of pathological alleles of genes associated with hypertension among children with different body mass index values.

в результате чего повышается реабсорбция натрия и воды, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление. Другим механизмом является развитие эндотелиальной дисфункции — в частности, выработка активных форм кислорода запускает процессы перекисного окисления, в результате чего снижается продукция вазодилататоров — оксида азота, брадикинина, простациклина. Помимо этого, с ожирением ассоциирована выработка ряда сосудосуживающих веществ, таких как эндотелин и ангиотензин II [11].

Среди детей с ожирением в нашем исследовании достоверно чаще выявлялась стабильная АГ по данным СМАД, что соответствует данным других публикаций. Стойкая систолическая гипертензия днем у 56% детей с ожирением против 39,5% среди детей с нормальной массой тела и 26,3% детей с избытком массы, ночью — 44% детей с ожирением, 28,9% детей с нормальной массой, показатели ДАД днем были достоверно выше в группе детей с ожирением, ночью достоверных различий между группами не получено. В исследовании, проведенном на базе Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. Алмазова, которое включало 410 детей, стабильная АГ по данным СМАД отмечалась у 60% больных с ожирением, в группе детей с избыточной массой тела — у 36% и в группе детей с нормальной массой тела — в 27% случаев ($p=0,01$) [12]. Высокий уровень АД в течение суток указывал на избыточную активацию симпатической нервной системы.

Согласно полученным данным, дети с ожирением чаще имели наследственную отягощенность по АГ в сравнении с детьми с нормальной массой тела и избытком массы, но достоверные различия по данному признаку в нашем исследовании не выявлены. В работе О.Ю. Халидуллиной и соавт. (2019) наличие у родителей ожирения, гипертонической болезни способствовало более ранней манифестации высокого АД [13]. Авторы включали в исследование детей с ожирением абдоминального и равномерного типа 1-й степени и выше. Помимо этого, по некоторым данным, у детей с наследственной отягощенностью по АГ в семье незначительное повышение АД способствовало выраженной гипертрофии миокарда и ригидности сосудистой стенки в результате нарушения взаимодействия клеточных мембран с ионами кальция [8].

Продолжают изучаться различные генетические варианты, ассоциированные с АГ [14, 15]. Наличие генетического маркера гена ангиотензиногена (AGT C521T, AGT T704C) ассоциировано с риском развития поражений органов-мишеней: гипертрофией левого желудочка, изменением эластичности сонных артерий. Патологические аллели генов, кодирующих рецепторы к ангиотензину 1 и 2 (AGTR1, AGTR2), активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления, гипертрофии левого желудочка. Вариант гена альдостерон-синтазы CYP11B2 (C(-344)T) увеличивает базальную секрецию альдостерона и ассоциирован с увеличением массы миокарда и расширением полости левого желудочка, а также, по некоторым данным, связан с развитием «сольчувствительной» формы АГ [15]. Маркер гена альфа-аддуцина ADD1 (G1378T) регулирует транспорт ионов натрия в канальцах почки, приводя к задержке жидкости и гиперволемии. Гуанин-связывающий протеин GNB3 повышает сосудистый тонус, а патологический аллель маркера эндотелиальной синтазы

азота 3 типа (NOS3) приводит к дисфункции эндотелия путем снижения выработки оксида азота и повышает риск тромбоза. В нашем исследовании среди отдельных пациентов наиболее часто встречались патологические варианты AGT: 704 T>C, CYP11B2: -344 C>T, NOS3: -786 T>C.

По данным ряда авторов [15–17], течение АГ у взрослых и детей с генетическим полиморфизмом характеризуется манифестацией в более раннем возрасте, быстрыми темпами прогрессирования и высокой частотой развития осложнений. Поэтому фармакогенетическое тестирование, позволяющее помочь в подборе персонализированной терапии, в настоящее время является перспективным направлением для изучения и применения в клинической практике.

Клиническая значимость результатов

Таким образом, дети с ожирением раньше развивали АГ по сравнению со своими сверстниками с нормальной массой тела, чаще имели неблагоприятный профиль течения АГ по данным СМАД (среднее САД днем, стойкое повышение САД ночью) и чаще нуждались в назначении антигипертензивных препаратов. Полученные данные свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска развития и прогрессирования АГ. Следовательно, детей с ожирением следует рассматривать как группу риска АГ, необходимо своевременно обследовать и выявлять данное заболевание для его коррекции и предотвращения поражения органов-мишеней у пациентов в дальнейшем.

Дети с избытком массы тела имели более лабильное течение АГ по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Это может быть связано с большей частотой наследственной предрасположенности к АГ в группе детей с нормальной массой тела. Изучение генетической предрасположенности к АГ у детей с нормальной массой тела планируется провести в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования

Исследование было ограничено объемом выборки пациентов, а также вероятно более тяжелым течением заболевания, что могло отличать пациентов от общей популяции детей с АГ.

Направления дальнейших исследований

По нашему мнению, перспективным является изучение генетических факторов развития АГ для персонализированного подбора терапии и прогнозирования поражения органов-мишеней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ у детей с ожирением имеет более раннее начало и неблагоприятный профиль по данным СМАД. Для детей с АГ вне зависимости от состояния питания характерна отягощенная наследственность по гипертонии, что может быть обусловлено генетической предрасположенностью. При проведении генетического исследования у отдельных пациентов наиболее часто выявлялись патологические аллели AGT: 704 T>C, CYP11B2: -344 C>T, NOS3: -786 T>C. Данные результаты могут использоваться для подбора персонализированной терапии, а также формирования настороженности в поражении определенных органов-мишеней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Чубаров Т.В., Батищева Г.А. — концепция и дизайн исследования; Жданова О.А., Бессонова А.В. — статистическая

обработка данных; Жданова О.А., Артюшенко А.И., Шаршова О.Г. — написание текста; Петеркова В.А. — редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выносят благодарность Гусаревой А.А. за помощь в наборе клинического материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Ассоциация детских кардиологов России. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // *Системные гипертензии*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С.7-35. [Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leont'eva IV, et al. Russian society of hypertension, Association of pediatric cardiologists of Russia. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Syst Hypertens*. 2020;17(2):7-35. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>
- World Health Organization. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/ru/>
- Новиков С.Ю., Шестопалов А.В., Шумилов П.В., и др. Сравнительный анализ липидного и углеводного обмена у подростков с артериальной гипертензией и ожирением // *Вопросы детской диетологии (Педиатрическое питание)*. — 2019. — Т. 17. — №3. — С. 18-27. [Novikov SYu, Shestopalov AV, Shumilov PV, et al. Comparative analysis of lipid and carbohydrate metabolism in adolescents with arterial hypertension and obesity. *Vopr. det. dirol. (Pediatric Nutrition)*. 2019;17(3):18-27. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-18-27>
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3035>
- Максимович Н.А., Лукша А.В., Кизелевич А.И. Артериальная гипертензия у детей: современная эпидемиологическая ситуация // *Modern science*. — 2020. — Т. 5. — №3. — С. 450-454. [Maksimovich NA, Luksha AV, Kizelevich AI. Arterial'naja gipertenzija u detej: sovremennaja jepidemiologicheskaja situacija. *Modern science*. 2020;5(3):450-454. (In Russ.)).
- Bigazzi R, Zagato L, Lanzani C, et al. Hypertension in High School Students: Genetic and Environmental Factors: The HYGEF Study. *Hypertension*. 2020;75(1):71-78. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13818>
- Wójtowicz J, Łempicka A, Łuczyński W, et al. Central aortic pressure, arterial stiffness and echocardiographic parameters of children with overweight/obesity and arterial hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(9):1399-1404. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/65485>
- Греков И.С., Налетов А.В., Чалая Л.Ф. Клинико-диагностические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков (обзор литературы) // *Медико-социальные проблемы семьи*. — 2020. — Т. 25. — №2. — С. 96-104. [Grekov IS, Nalyotov AV, Chalaya LF. Clinical and diagnostic aspectsof arterial hypertension in children and adolescents(literary review). *Medical and Social Problems Of Family*. 2020;25(2):96-104. (In Russ.)).
- Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Распространенность артериальной гипертензии у детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2020. — Т. 75. — № 2. — С. 64-69. [Kuprienko NB, Smirnova NN. Prevalence of hypertension in school-age children with overweight and obesity. *Preventive and clinical medicine*. 2020;75(2):64-69. (In Russ.)).
- Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*. 2019;108(1):37-43. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14551>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №3. — С. 149-218. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149-218. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Образцова Г.И., Гуркина Е.Ю. Артериальная гипертензия у детей с ожирением // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2012. — №1. — С.32-38. [Obrazcova GI, Gurkina EJ. Arterial'naja gipertenzija u detej s ozhireniem. *Bjulleten' Federal'nogo Centra serdca, krvi i jendokrinologiiim. V.A. Almazova*. 2012;1:32-38 (In Russ.)).
- Халидуллина О.Ю., Ушакова С.А., Петрушина А.Д., и др. Особенности наследственной отягощенности у детей с артериальной гипертензией и избыточной массой тела // *Университетская медицина Урала*. — 2019. — Т. 5. — №3. — С. 5-9. [Halidullina OJ, Ushakova SA, Petrushina AD, et al. Osobennosti nasledstvennoj otjagoshhennosti u detej s arterial'noj gipertenziej i izbytochnoj massoj tela. *Universitetskaja medicina Urala*. 2019;5(3):5-9 (In Russ.)).
- Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:341-359. doi: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201>
- Хохлов А.Л., Сироткина А.М., Воронина Е.А., и др. Клинико-генетические ассоциации у больных артериальной гипертензией // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2012. — Т. 4. — №2. — С. 80-85. [Khokhlov AL, Sirotkina AM, Voronina EA, et al. Clinico-genetic associations of patients with arterial hypertension. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2012;4(2):80-85 (In Russ.)).
- Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В., и др. Особенности течения артериальной гипертензии у взрослых и детей с генетическим полиморфизмом // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25, дополнительный выпуск (октябрь). — С. 12-13. [Ignatenko GA, Dubovaja AV, Naumenko JV, et al. Osobennosti techenija arterial'noj gipertenzii u vzroslyh i detej s geneticheskim polimorfizmom. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(suppl.):12-13. (In Russ.)).
- Сафроненко А.В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — Т. 4. — №1. — С. 80-86. [Safronenko AV. Geneologic and molecular-genetic aspects of arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;4(1):80-86 (In Russ.)).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Чубаров Тимофей Валерьевич, к.м.н. [Timofey V. Chubarov, MD, PhD]; адрес: 394018 г. Воронеж, пер. Здоровья, д. 16 [16, side-street Health, Voronezh, 394018, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>; eLibrary SPIN: 6559-1476; e-mail: chubarov25@yandex.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор [MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Батищева Галина Александровна, д.м.н., профессор [Galina A. Batischeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>; Researcher ID: AAD-8203-2019; Scopus Author ID: 6507913282;

eLibrary SPIN: 2285-1917; e-mail: bat13@mail.ru

Жданова Ольга Александровна, д.м.н. [Olga A. Zhdanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>;

Researcher ID: A-9510-2018; Scopus Author ID: 6602466689; eLibrary SPIN: 1235-9770; e-mail: olga.vr9@yandex.ru

Шаршова Ольга Геннадьевна [Olga G. Sharshova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>;

e-mail: genvgma@yandex.ru

Артющенко Анна Ивановна [Anna I. Artyushchenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4088-398X>;

eLibrary SPIN: 4811-1900; e-mail: anna.artyushchenko@gmail.ru

Бессонова Анна Владимировна [Anna V. Bessonova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-7310>;

e-mail: bessonova-ann@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Батищева Г.А., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Артющенко А.И., Бессонова А.В. Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 27-34. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12721>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chubarov TV, Peterkova VA, Batischeva GA, Zhdanova OA, Sharshova OG, Artyushchenko AI, Bessonova AV. Characteristics of blood pressure level in children with different body weight. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12721>

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОСТОЯННЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА



© А.А. Бичкаев*, Н.И. Волкова, Ф.А. Бичкаева

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова УрО РАН», Архангельск, Россия

Обоснование. Повышение с возрастом уровня глюкозы в крови у лиц, родившихся и постоянно проживающих в Арктическом регионе, является фактором риска метаболических изменений, в том числе сахарного диабета 2 типа (СД2), частота и распространенность которого часто сопровождаются увеличением массы тела и ожирением. Однако на данный момент нет четкого представления о возрастных рамках в структуре метаболических сдвигов у северян, требует уточнения и влияние пола на содержание глюкозы, ее метаболитов, гормонов поджелудочной железы и характер взаимосвязей между ними у лиц зрелого возраста.

Цель. Оценить значения параметров углеводного обмена, гормонов поджелудочной железы, индекса массы тела и характер взаимосвязей между ними у жителей Арктического региона, родившихся и постоянно проживающих в Ненецком (НАО), Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) и Мезенском районе Архангельской области с учетом пола и возраста.

Материалы и методы. Были обследованы практически здоровые жители НАО, ЯНАО и Мезенского района Архангельской области зрелого возраста, родившиеся и постоянно проживающие на территории Арктического региона, отобранные случайным образом после медосмотра и анкетирования, которые в зависимости от пола и возраста были распределены на группы: женщины 21–35, 36–45, 46–55 лет и мужчины 22–35, 36–45, 46–60 лет. В сыворотке крови определили содержание глюкозы, лактата, пирувата, инсулина, проинсулина, С-пептида, измерили рост и вес.

Результаты. В исследовании приняли участие 1146 человек зрелого возраста (женщины 21–35 (221), 36–45 (222) и 46–55 (371) лет, мужчины 22–35 (105), 36–45 (84), 46–60 (143) лет). У жителей Арктики независимо от пола с возрастом значимо повышается содержание глюкозы (Глю), пик выраженности которой приходится на период 46–55 лет у женщин и 46–60 лет у мужчин. Возрастных изменений в содержании лактата (Лак) и пирувата (Пир) не установлено, но у мужчин 36–45 лет уровень Лак был выше, чем у женщин, а содержание Пир, наоборот, во всех возрастных группах, независимо от пола, смещено к нижней границе нормы и ниже ее. На фоне повышения Глю у женщин в 46–55 лет значимо повышался уровень инсулина, а у мужчин в 46–60 лет — уровень проинсулина. Величина индекса НОМА независимо от пола превышала норму, а значение индекса Саго было ниже критического уровня, что говорит о скрытых нарушениях углеводного обмена.

Заключение. У жителей Арктического региона зрелого возраста, родившихся и постоянно проживающих в НАО, ЯНАО, Мезенском районе Архангельской области, установлены половые различия в содержании глюкозы, лактата, пирувата и в регуляции инсулинстимулированного гликолиза гормонами поджелудочной железы и превышение нормы ИМТ у 50,9, 67,0, 75,0% женщин и 52,1, 66,6, 63,7% мужчин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глюкоза; лактат; пируват; гормоны поджелудочной железы; возраст; пол; Арктический регион.

GENDER CHARACTERISTICS OF THE PARAMETERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND PANCREATIC HORMONES IN PERMANENT RESIDENTS OF THE ARCTIC REGION, TAKING INTO ACCOUNT AGE

© Artem A. Bichkaev*, Natalia I. Volkova, Fatima A. Bichkaeva

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

BACKGROUND: An increase with age in the blood glucose level of permanent residents of the Arctic region is a risk factor for metabolic changes, including diabetes mellitus (DM), the frequency and prevalence of which is often accompanied by an increase in body weight and obesity. However, at the moment, there is no clear idea of the age range in the structure of metabolic changes in northerners, and the influence of gender on the content of glucose, its metabolites, pancreatic hormones and the nature of the relationship between them in adults requires clarification.

AIMS: To assess the values of the parameters of carbohydrate metabolism, pancreatic hormones, body mass index and the nature of the relationships between them in residents of the Arctic region who were born and permanently residing in the Nenets (NAO), Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug) and Mezen District of the Arkhangelsk Region, taking into account gender and age.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: In the blood serum healthy residents of the NAO, YaNAO and the Mezensky district of the Arkhangelsk region of mature age, born and permanently residing in the Arctic region, randomly selected after a medical examination and questioning, which depending on gender and age were divided into groups: women 21–35, 36–45, 46–55 years old and men 22–35, 36–45, 46–60 years old. The blood serum was determined by the content of glucose, lactate, pyruvate, insulin, proinsulin, C-peptide was determined, measured height and weight.

RESULTS: The study involved 1146 people of mature age (women 21–35 (221), 36–45 (222) and 46–55 (371), men 22–35 (105), 36–45 (84), 46–60 (143) years). Regardless of gender, the content of glucose (Glu) significantly increases with age, the peak of which occurs in women aged 46–55 years and in men aged 46–60 years. Age-related changes in the content of lactate (Lac) and pyruvate (Pir) were not found, but in men aged 36–45 years, the level of Lac was higher than in women, and the content of Pir, on the contrary, in all age groups, regardless of gender, was shifted to the lower limit of normal and below it. Against the background of an increase in Glu in women aged 46–55 years the level of insulin was significantly increased, and in men aged 46–60 years, the level of proinsulin was significantly increased. The value of the HOMA index, regardless of gender, exceeded the norm, and the value of the Caro index was below the critical level, which indicates hidden disorders of carbohydrate metabolism.

CONCLUSIONS: In permanent residents of the Arctic region (NAO, YaNAO, Mezensk district of the Arkhangelsk region) of mature age, sex differences were established in the content of glucose, lactate, pyruvate and in the regulation of insulin-stimulated glycolysis by pancreatic hormones, as well as an excess of the BMI norm in 50,9, 67,0, 75,0% of women and 52,1, 66,6, 63,7% males.

KEYWORDS: glucose; lactates; pyruvates; pancreatic hormones; age; gender; arctic region.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение на данный момент не являются эндемичными заболеваниями, чаще встречаются у взрослых [1–3]. Несмотря на то что при обследовании северян с 1960 по 2000 гг. СД практически не встречался среди коренных жителей (ненцев и чукчей), а среди якутов составлял 0,5–0,75% [4], с 2004 г. северяне с СД стали появляться чаще, среди них чаще встречались женщины [5, 6]. Данные западных исследователей показывают, что уровень глюкозы (Глю) чаще встречается у мужчин, чем у женщин [7]. На конец 2018 г. СД был диагностирован более чем у 4,5 млн человек, из них 99,16% были взрослыми и у 95,07% отмечен СД2, а частота ожирения составила 4880,6 человек на 100 тысяч населения [8]. При этом на территории Арктического региона в Архангельской области лица с СД составили 3884,8 человек на 100 тысяч населения, лишь в 1,14 раза меньше в НАО и в 1,43 раза в ЯНАО, а СД2 был диагностирован у 3662,7, 2997,9 и 2555,9 человек соответственно [8]. Экспериментальными данными показано, что нарушения в гомеостазе Глю являются предпосылкой развития СД2 [9] с ухудшением секреции инсулина (Инс) или повышением резистентности к нему (ИР) [10], а ожирение способствует развитию ИР [11]. Также определено, что уровень Глю в крови является главным стимулятором синтеза проинсулина (ПроИнс) [10], но скорость его созревания может быть разной. При этом синтез Глю обусловлен процессингом ПроИнс [12], конечным продуктом которого, помимо Инс, является С-пептид (С-пеп). Поэтому определение уровней ПроИнс, С-пеп и их соотношений важно для оценки эффективности образования Инс. Более того, замечена зависимость эффективности действия Инс от содержания лактата (Лак) в крови, определяющая лактат-индуцированную ИР [13].

Ранее проведенные исследования этого направления в обмене веществ у постоянных жителей ЯНАО, НАО и Архангельской области носили фрагментарный характер [14–16].

В связи с вышеперечисленным современное увеличение частоты встречаемости СД2 инициирует анализ уровня Глю, ее метаболитов, инсулярных гормонов под-

желудочной железы (ПЖ), выявление особенностей их содержания у практически здоровых жителей Арктического региона в гендерном и возрастном аспекте.

ЦЕЛЬ

Оценить значения параметров углеводного обмена, гормонов ПЖ, индекса массы тела (ИМТ) и характер взаимосвязей между ними у жителей Арктического региона, родившихся и постоянно проживающих в Ненецком, Ямало-ненецком автономном округе и Мезенском районе Архангельской области, с учетом пола и возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения. Лаборатория биологической и неорганической химии Института физиологии природных адаптаций (ИФПА) ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН.

Время исследования. Исследование длилось с марта-апреля 2009 г. по март-апрель 2019 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Исучалось две популяции.

Популяция 1.

Критерии включения:

1. женщины;
2. возраст 21–55 лет;
3. лица, родившиеся и постоянно проживающие в поселениях, отнесенных к Арктическому региону*: 2 в НАО — одно на западе, другое в центральном районе округа, 8 в ЯНАО — расположены с севера на юг в центральной и восточной части округа и 3 в Мезенском районе Архангельской области — в центральной его части;
4. I–II группы здоровья, установленные по результатам диспансеризации на основании приказа МЗ СССР от 30.05.1986 г. № 770 и МЗ РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н [17] и подтвержденные врачом на день исследования.

* Условием выбора поселений была их доступность.

Популяция 2.

Критерии включения:

1. мужчины;
2. возраст 22–60 лет;
3. аналогично популяции 1;
4. аналогично популяции 1.

Критерии исключения для обеих популяций: лица, состоящие на диспансерном учете у эндокринолога, а также с острыми хроническими заболеваниями на момент исследования.

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

Волонтеры, родившиеся и постоянно проживающие в заявленных поселениях, отобраны случайным образом непосредственно на месте исследования после медосмотра и анкетирования.

Дизайн исследования

Проводилось двухвыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Этапы исследования включали физикальный осмотр в кабинете терапевта и забор крови в процедурном кабинете медпункта на территории поселений (утром строго натощак с 8.00 до 10.00 ч) в вакутейнеры с согласия волонтеров (в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований, 2000 г.). Там же сотрудники лаборатории биологической и неорганической химии ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН кровь собирали в пробирки с активатором свертывания, отстаивали до получения сгустка и центрифугировали при 1500 об./мин. Полученную сыворотку расфасовывали в эппендорфы, замораживали до проведения анализа и отправляли в сумках с хладагентами в г. Архангельск. Далее исследование проводилось сотрудниками непосредственно в лаборатории биологической и неорганической химии ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН. У участников исследования брали кровь для биохимического анализа, включающего определение уровня Глю, Лак, Пир, Инс, ПроИнс и С-пеп, а также измеряли вес тела и рост для расчета ИМТ. Для исключения влияния сезонных факторов экспедиции были организованы в весенний период (март-апрель). Кроме того, волонтеры участвовали в опросе с использованием анкеты, разработанной сотрудниками лаборатории биологической и неорганической химии ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН. В анкету были включены вопросы о возрасте, поле, демографических характеристиках.

Методы

Основным результатом исследования считалось наличие или отсутствие возрастных и гендерных различий в содержании Глю, Лак, Пир, Инс, ПроИнс, С-пеп, определение процента лиц с уровнем исследуемых показателей за пределами физиологической нормы у лиц зрелого возраста, родившихся и постоянно проживающих в НАО, ЯНАО и Мезенском районе Архангельской области, отнесенных к Арктическому региону.

Дополнительно в ходе исследования были оценены значения соотношения Глю и ее метаболитов — Глю/Лак, Глю/Пир, Лак/Пир; величина индексов ИР — НОМА (инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5) и Caro (глюкоза (ммоль/л)/Инс (мкЕд/мл)), соотношения гормонов — Инс/С-пеп, ПроИнс/С-пеп, ПроИнс/Инс, ИМТ, корреляционные взаимосвязи между исследуемыми показателями.

Участники исследования заполняли стандартную анкету, содержащую вопросы о возрасте, поле, демографических характеристиках, факторах риска, но в данном исследовании были учтены лишь возраст и пол. В формировании возрастных групп за основу взяли возрастную периодизацию, принятую на VII Всероссийской конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965), согласно которой зрелый возраст у женщин 21–35 и 36–55 лет, у мужчин — 22–35 и 36–60 лет [18], но в связи с особенностями морфологических и функциональных признаков у северян среди женщин выделены возрастные группы 21–35, 36–45 и 46–55 лет, среди мужчин — 22–35, 36–45 и 46–60 лет [19]. Для определения биохимических показателей кровь брали утром (с 8:00 до 10:00 ч), натощак, из локтевой вены в вакутейнеры, сыворотку отбирали в эппендорфы и хранили ее замороженной до измерений. На биохимических анализаторах «ФУРУНО СА-270» (Япония), «Биолаб-100» (Россия) и Cary 50 Scan (Австралия) ферментативным методом (наборы «Chronolab AG», Швейцария) определяли уровень Глю (ммоль/л), по реакции Триндера уровень Лак (ммоль/л), методом Умбрайт с 2,4 динитрофенилгидразином уровень Пир (ммоль/л). На планшетном анализаторе ELISYS Uno (HumanGmbH Германия) методом иммуноферментного анализа (наборы DRG Instruments GmbH) определяли содержание ПроИнс (пмоль/л), Инс (мкЕд/мл) и С-пеп (пмоль/л). За физиологически оптимальные значения принимали нормативы соответствующих наборов. Контроль качества выполнения анализов осуществлялся внутрилабораторными методами с применением контрольных сывороток «Контроль Н» фирмы Chronolab AG (Швейцария). Также были рассчитаны индексы ИР НОМА, Caro, соотношения Глю/Лак, Глю/Пир, Лак/Пир, Инс/С-пеп, ПроИнс/С-пеп, ПроИнс/Инс и ИМТ=вес (кг)/рост (м²). Критерии оценки ИМТ: ≥18,5<25 — норма, ≥25<30 — избыточная масса тела (ИзМТ), ≥30<35 — ожирение I степени, ≥35<40 — ожирение II степени.

Анализ в подгруппах. Для сравнительного анализа полученных значений, в результате непропорциональной стратифицированной случайной многоступенчатой выборки, были сформированы гендерные группы (женщины/мужчины), а затем возрастные группы у женщин 21–35, 36–45, 46–55 лет, у мужчин 22–35, 36–45, 46–60 лет [18, 19]. Среди участников исследования процент мужчин 22–35, 36–45 и 46–60 лет оказался меньше, чем женщин аналогичных возрастов (38,2, 34,5, 31,1% против 68,8, 72,6, 72,6%).

Дополнительно среди мужчин и женщин в возрастных группах были выделены лица с уровнем Лак в пределах нормы (<2,2 ммоль/л), выше нормы (>2,2 ммоль/л) для оценки Лак-индуцированной ИР [13] и лица с содержанием Глю<5,6 ммоль/л и с преддиабетическим ее уровнем — Глю≥5,6 ммоль/л [20].

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Поэтому для оценки количественной репрезентативности использовали расчетное значение относительной величины выборки при случайном бесповоротном отборе объектов, максимальной дисперсии (0,5), предельной ошибке выборки 5%, скорректировав ее на размер генеральной совокупности (наибольшее число жителей зрелого возраста НАО, ЯНАО, районов Архангельской области за 2009–2018 гг. — 350 тысяч человек) [21] — не менее 383 человек. Для оценки качественной репрезентативности был посчитан процент волонтеров женщин и мужчин, который составил 65,4 и 34,6% против 54,7 и 45,3% в генеральной совокупности. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, SPSS 15.0. Для большинства показателей в группах была выявлена асимметрия рядов распределения, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и квартилей (25;75), для сравнения значений Me в группах и подгруппах использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционных связей применяли коэффициент корреляции Спирмена, связь между показателями считали сильной при значении $r \geq 0,70$, средней силы — при $0,30 \leq r \leq 0,69$ и слабой при $r \leq 0,29$. Полученные данные считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 1146 человек зрелого возраста (женщины 21–35 (221), 36–45 (222) и 46–55 (371) лет, мужчины 22–35 (105), 36–45 (84), 46–60 (143) лет) [17, 18], практически здоровых (I и II группа здоровья [15]), родившихся и постоянно проживающих в поселениях Арктического региона — НАО, ЯНАО и Мезенском районе Архангельской области. В том числе в НАО в Заполярном районе (66° 36'–67° 59' с.ш.): п. Нельмин-Нос, п. Несь, в ЯНАО (64° 00'–70° 10' с.ш.) в Ямальском районе п. Сеяха, в Надымском: г. Надым, с. Ныда, с. Нори, в Тазовском районе: п. Гыда, п. Тазовский, с. Антипаюта, в Красноселькупском районе: с. Толька, с. Красноселькуп и в Мезенском районе Архангельской области (65° 18'–66° 02' с.ш.): д. Совполье, д. Соянское, с. Долгощелье.

Основные результаты исследования

Глюкоза и ее метаболиты.

Сравнение Me Глю в возрастном аспекте обнаружило независимое от пола повышение ее уровня в 46–55 лет у женщин относительно лиц 21–35 и 36–45 лет ($p < 0,001$; $p = 0,012$) и в 46–60 лет у мужчин относительно лиц 36–45 лет ($p = 0,020$). У мужчин 22–35 лет содержание Глю было выше, чем у женщин 21–35 лет ($p = 0,031$), табл. 1. Также независимо от пола во всех возрастных группах установлены лица с уровнем Глю выше нормы, наибольший процент таких лиц был среди 46–55-, 46–60-летних, и у женщин он был выше предыдущих возрастов ($p < 0,001$, $p = 0,001$) и тенденциально выше мужчин аналогичного

возраста ($p = 0,071$), рис. 1. Значения Me (25; 75) Лак во всех возрастных группах женщин и мужчин превышали норму (табл. 1), максимально в 2,55, 3,18, 3,10 раза у женщин 21–35, 36–45, 46–55 лет и в 2,86, 2,65, 3,0 раза у мужчин 22–35, 36–45, 46–60 лет. Возрастных изменений как в содержании, так и в частоте превышений нормы не отмечено, но у мужчин 36–45 лет уровень Лак был выше, чем у женщин (табл. 1, рис. 1). Содержание Пир, наоборот, во всех возрастных группах, независимо от пола, смещено к нижней границе нормы и ниже ее. С возрастом лишь у женщин 46–55 лет отмечено его повышение ($p = 0,002$, $0,024$), но при этом уровень Пир в 21–35 и 36–45 лет был меньше ($p = 0,002$, $0,001$), а процент лиц с содержанием ниже нормы больше ($p = 0,009$, $0,005$), чем у мужчин аналогичного возраста (табл. 1, рис. 1).

Гормоны поджелудочной железы.

При сравнении уровня гормонов ПЖ более значимые возрастные изменения в содержании Инс и С-пеп отмечены у женщин — повышение Инс в 36–45 лет ($p = 0,049$) и тенденция повышения в 46–55 лет ($p = 0,079$), увеличение С-пеп в 36–45 ($p = 0,022$) и 46–55 лет ($p = 0,043$) по сравнению с 21–35-летними, табл. 1.

У мужчин, несмотря на отсутствие возрастных изменений в уровне всех рассматриваемых гормонов, содержание Инс в 36–45 и 46–60 лет было ниже ($p = 0,024$, $0,013$), ПроИнс в 46–60 лет выше ($p = 0,020$), процент лиц с содержанием Инс ниже нормы больше в 36–45 лет ($0,021$) и тенденциально больше с Инс в 46–60 лет ($p = 0,071$), а с содержанием С-пеп ниже нормы больше в 22–35 лет ($0,048$) и тенденциально больше в 36–45 и 46–60 лет ($p = 0,076$, $0,069$), чем у женщин (табл. 1, рис. 2). То есть при повышении Глю у женщин в 46–55 лет значимо выше был уровень инсулина, а у мужчин в 46–60 лет — уровень ПроИнс.

Дополнительные результаты исследования

При сравнении дополнительных исходов установлено, что с возрастом у 14,48, 13,96, 25,07% женщин и 17,14, 15,48, 22,48% мужчин содержание Глю в крови соответствовало преддиабетическому уровню. При этом процент лиц с уровнем Пир ниже нормы был больше среди волонтеров с содержанием Лак выше нормы ($p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,001$ у женщин; $p = 0,003$, $p = 0,001$, $p = 0,001$ у мужчин), рис. 3.

Сравнение величины Лак/Пир не выявило значимых возрастных изменений и половых различий, но у значительной части женщин и мужчин всех возрастных групп она превышала норму (табл. 2).

С возрастом лишь у женщин была отмечена тенденция снижения ПроИнс/Инс и ПроИнс/С-пеп по сравнению с 21–35-летними, причем ПроИнс/Инс в 36–45 лет ($p = 0,072$), а ПроИнс/С-пеп в 36–45– и 46–55 лет ($p = 0,089$, $p = 0,057$), табл. 2. При этом у мужчин 36–45 и 46–60 лет значение ПроИнс/Инс было выше ($p = 0,006$, $p = 0,002$), а ПроИнс/С-пеп тенденциально выше ($p = 0,061$, $p = 0,100$) женщин аналогичного возраста, то есть смещены в сторону ПроИнс (табл. 2). Величина индекса НОМА у 24,8, 28,3 и 27,8% женщин и у 21,2, 13,9 и 18,4% мужчин превышала норму, а значение индекса Саго у 16,83, 21,70, 22,28% женщин и 9,62, 11,63, 11,84% мужчин было ниже критического уровня.

Анализ ИМТ показал, что во всех возрастных группах, независимо от пола, Ме ИМТ соответствовала критерию «ИзМТ», с возрастом повышалась как у женщин ($p=0,001$, $p=0,001$), так и у мужчин ($p=0,009$, $p=0,018$) и в 46–55 лет у женщин была выше мужчин 46–60 лет ($p=0,001$). Вместе с тем у женщин наибольший процент лиц с ИзМТ отмечен в 36–45 лет (37,11%), у мужчин в 46–60 лет (44,70%), а с ожирением — у женщин в 46–55 лет (47,46%), у мужчин в 36–45 лет (25,64%), табл. 1, рис. 4.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Обнаруженные нами статистически значимые различия изучаемых параметров могут быть применены в качестве соответствующих характеристик генеральной совокупности для жителей зрелого возраста, родившихся и постоянно проживающих в НАО, ЯНАО и Мезенском районе Архангельской области, демонстрируя лишь количественную и качественную репрезентативность. Забор крови проводился лишь в марте-апреле, чтобы исключить влияние фотопериодики на изучаемые показатели.

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровня глюкозы, ее метаболитов и гормонов поджелудочной железы в крови жителей Арктического региона с учетом возраста и пола (данные представлены в виде Ме [25; 75])

Показатели (норма)	Пол	n (%)	Возрастная группа 1	n (%)	Возрастная группа 2	n (%)	Возрастная группа 3	p между возрастными	p между полами
Глюкоза, ммоль/л (3,9–6,1)	ж	221 (68,8)	4,63 (4,05; 5,28)	222 (72,5)	4,72 (4,24; 5,28)	371 (72,2)	4,94 (4,34; 5,60)	1–2=0,141; 1–3= 0,000 ; 2–3= 0,012	1–1= 0,031 2–2=0,725 3–3=0,314
	м	105 (32,2)	4,82 (4,29; 5,36)	84 (27,5)	4,76 (4,40; 5,26)	143 (27,8)	5,06 (4,54; 5,54)	1–2=0,510; 1–3=0,081; 2–3= 0,020	
Лактат, ммоль/л (0,44–2,2)	ж	209 (67,6)	2,96 (2,31; 3,58)	215 (72,6)	2,81 (2,29; 3,41)	366 (72,5)	2,92 (2,34; 3,60)	1–2=0,592; 1–3=0,702; 2–3=0,333	1–1=0,287 2–2= 0,011 3–3=0,897
	м	100 (32,4)	3,07 (2,33; 3,81)	83 (28,0)	3,17 (2,64; 3,73)	139 (27,5)	2,91 (2,33; 3,75)	1–2=0,406; 1–3=0,519; 2–3=0,125	
Пируват, ммоль/л (0,03–0,1)	ж	213 (68,3)	0,028 (0,023; 0,035)	217 (72,3)	0,029 (0,024; 0,036)	362 (72,0)	0,031 (0,026; 0,037)	1–2=0,460; 1–3= 0,002 ; 2–3= 0,024	1–1= 0,002 2–2= 0,001 3–3=0,662
	м	99 (31,7)	0,032 (0,025; 0,042)	83 (27,7)	0,033 (0,027; 0,043)	141 (28,0)	0,032 (0,024; 0,039)	1–2=0,425; 1–3=0,456; 2–3=0,135	
Инсулин, мкМЕ/мл (2–25)	ж	103 (66,5)	6,80 (3,57; 13,30)	108 (71,5)	8,62 (4,73; 14,19)	196 (71,2)	7,72 (4,53; 13,87)	1–2= 0,049 ; 1–3=0,079; 2–3=0,646	1–1=0,750 2–2= 0,024 3–3= 0,013
	м	52 (33,5)	6,19 (3,92; 10,91)	43 (28,5)	6,38 (3,90; 9,69)	79 (28,7)	5,83 (3,85; 9,82)	1–2=0,739; 1–3=0,751; 2–3=0,996	
Проинсулин, пмоль/л (0,7–4,3)	ж	84 (61,8)	2,08 (1,71; 3,41)	82 (67,2)	2,20 (1,42; 3,51)	170 (70,0)	2,10 (1,37; 3,47)	1–2=0,606; 1–3=0,355; 2–3=0,747	1–1=0,359 2–2=0,455 3–3= 0,020
	м	52 (38,2)	2,65 (1,65; 4,67)	40 (32,8)	2,50 (1,74; 3,48)	73 (30,0)	2,51 (1,78; 3,85)	1–2=0,685; 1–3=0,902; 2–3=0,591	
С-пептид, пмоль/л (166–1059)	ж	89 (67,9)	448,01 (223,31; 800,83)	76 (65,5)	652,06 (371,94; 961,39)	157 (68,9)	568,80 (370,19; 799,85)	1–2= 0,022 ; 1–3= 0,043 ; 2–3=0,359	1–1=0,337 2–2=0,140 3–3=0,493
	м	42 (32,1)	426,51 (140,92; 693,06)	40 (34,5)	597,53 (259,37; 735,50)	71 (31,1)	524,66 (339,45; 945,35)	1–2=0,274; 1–3=0,114; 2–3=0,759	

Примечание. Возрастная группа 1: женщины 21–35 лет, мужчины 22–35 лет; возрастная группа 2: женщины 36–45 лет, мужчины 36–45 лет, возрастная группа 3: женщины 46–55 лет, мужчины 46–60 лет; процент (%) женщин и мужчин в выборке; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

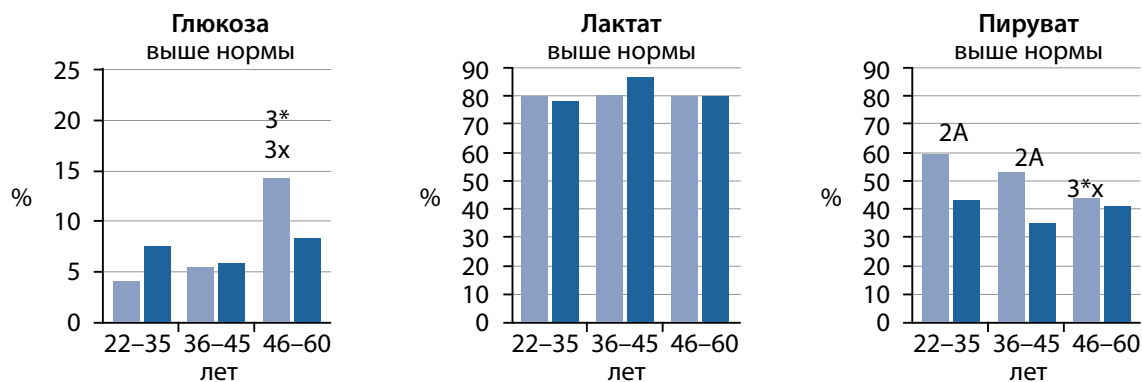


Рисунок 1. Распределение частот отклонений уровня глюкозы, лактата и пирувата от нормы у жителей Арктического региона с учетом возраста и пола.

Примечание. ■ — женщины; ■ — мужчины; статистическая значимость различий: * — относительно 22-35 лет; x — относительно 36-45 лет; A — между выборками женщин и мужчин; 1 — $p < 0,05$; 2 — $p < 0,01$; 3 — $p < 0,001$

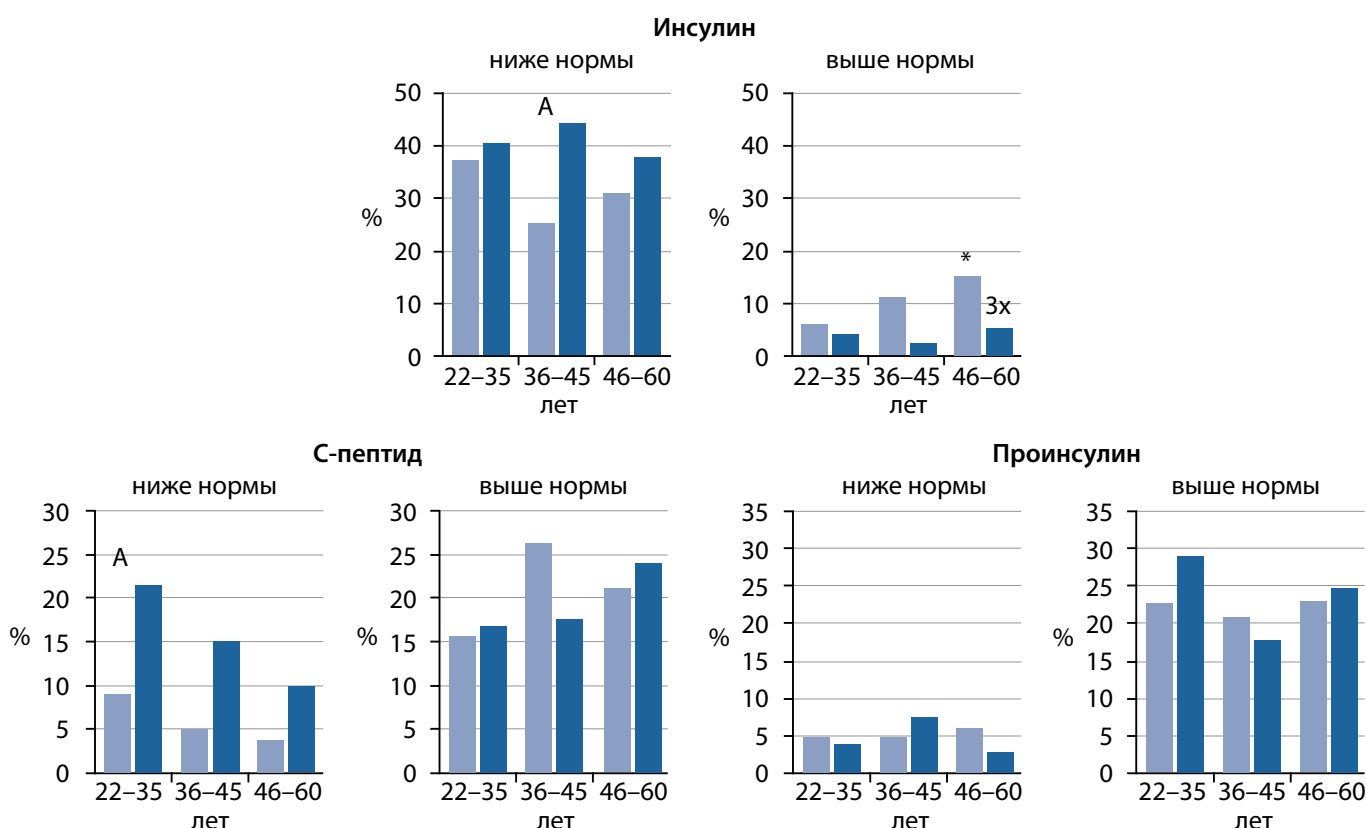


Рисунок 2. Распределение частот отклонений уровня гормонов ПЖ от нормы у жителей Арктического региона с учетом возраста и пола.

Примечание. ■ — женщины; ■ — мужчины; статистическая значимость различий: * — относительно 22-35 лет; x — относительно 36-45 лет; A — между выборками женщин и мужчин; 1 — $p < 0,05$; 2 — $p < 0,01$; 3 — $p < 0,001$.

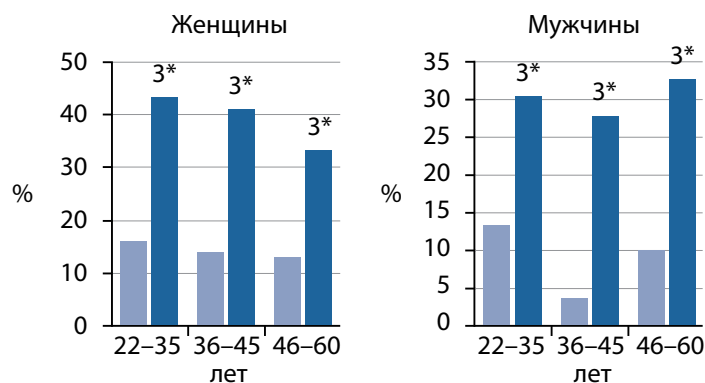


Рисунок 3. Распределение частот отклонений уровня пирувата в сторону ниже нормативных значений в зависимости от содержания лактата в крови у жителей Арктического региона с учетом возраста и пола.

Примечание. ■ — Лак < 2,2 ммоль/л; ■ — Лак ≥ 2,2 ммоль/л; статистическая значимость различий: * — относительно 22-35 лет; x — относительно 36-45 лет; A — между выборками женщин и мужчин; 1 — $p < 0,05$; 2 — $p < 0,01$; 3 — $p < 0,001$.

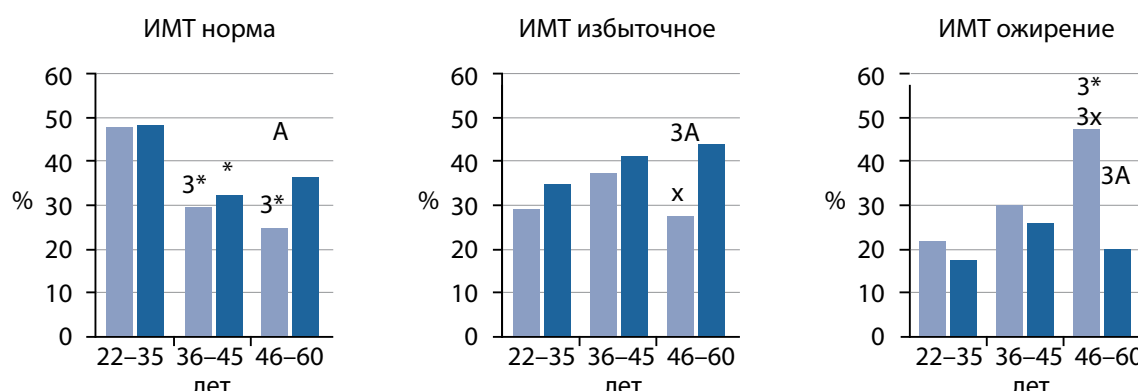


Рисунок 4. Распределение частот значений ИМТ у жителей Арктического региона с учетом возраста и пола.

Примечание. ■ — женщины; ■ — мужчины; статистическая значимость различий: * — относительно 22–35 лет; x — относительно 36–45 лет; A — между выборками женщин и мужчин; 1 — $p < 0,05$; 2 — $p < 0,01$; 3 — $p < 0,001$.

Обсуждение основных результатов исследования

Пол и возраст при индивидуальном развитии человека признаны важными факторами, определяющими интенсивность обменных процессов. Для выяснения их влияния в течение 10 лет у жителей зрелого возраста, родившихся и постоянно проживающих в НАО, ЯНАО и Мезенском районе Архангельской области, отнесенных к Арктическому региону, однократно определяли уровни Глю, ее метаболитов и гормонов инсулярного ряда.

Проведенный нами анализ Глю в крови показал его соответствие средним и выше средних значениям референсного интервала. Результаты были сходными с ее содержанием у здоровых доноров в другом исследовании [22] и участников диспансеризации в средней полосе России [23], но не вписывались в параметры «полярного метаболического типа», установленного ранее у северян, отражающего склонность к развитию гипогликемии [14, 24]. Половые различия отмечены лишь в возрасте 21–35, 22–35 лет, у мужчин Глю выше. В других исследованиях гендерное влияние было разным, содержание Глю было выше как у мужчин, так и у женщин [22–24].

Но с повышением возраста, независимо от пола, во всех исследованиях уровень Глю увеличивался или тенденциально [22], или статистически значимо после 30 лет [23], или, как показано в нашем исследовании, в 46–55 лет у женщин и 46–60 лет у мужчин. Кроме того, был рассчитан годовой прирост Глю, который составил 0,010–0,022 ммоль/л [23].

Индивидуальное сравнение содержания Глю с нормой у волонтеров нашего исследования во всех возрастных группах, независимо от пола, выявило лиц с преддиабетическим и выше нормативным ее содержанием, процент которых увеличивался также с возрастом (от 14,48 до 24,52% у женщин и 16,24 до 21,68% у мужчин), повышая риск развития СД2.

Определение уровня Лак в нашем исследовании имело значение для оценки нескольких аспектов в метаболизме Глю.

Во-первых, поскольку Лак является метаболитом Глю, их уровни взаимно коррелированы натошак [25]. Отмеченные нами сильные корреляционные взаимосвязи Лак с величиной Глю/Лак во всех возрастных группах (коэффициент детерминации $d^2 = 0,80$ – $0,94$ у женщин и $70,5$ – $94,8$ у мужчин) подтверждают его значимую роль

в гомеостазе Глю у постоянных жителей арктического региона. При этом содержание Лак, независимо от возраста, не только смещено к пределу нормы, но и выше ее у 78,0–86,8% мужчин и у 79,4–80,0% женщин, а у мужчин 36–45 лет ее уровень выше, чем у женщин. Такие высокие уровни Лак в крови практически здоровых северян ранее не определялись, его содержание в более ранних исследованиях не выходило за пределы нормы, независимо от пола [26, 27].

Во-вторых, ряд обсервационных исследований показал, что уровень Лак связан с содержанием Инс натошак, а его содержание выше нормы признано предиктором развития СД2 [25, 28] не только в связи с его ключевой ролью в регуляции окислительной способности в термогенных тканях [29], но и в связи с его влиянием на уровень Инс при утилизации Глю [30], когда увеличение Лак снижает синтез Инс, способствуя развитию ИР [31]. Кроме того, есть мнение, что высокий Лак опосредованно подавляет активность ферментов, отвечающих за процессинг ПроИнс, и определяет уровень Инс [25, 32]. То есть установленные нами превышающие норму значения Лак могут говорить о возможности развития СД2 у значительного количества северян, независимо от пола и возраста.

В-третьих, как известно, высокие уровни Лак могут отражать активность аэробного энергообразования, так как для поддержания цикла трикарбоновых кислот необходим кофермент НАД⁺, образующийся при восстановлении Пир до Лак [33]. Вместе с тем снижение Лак эффективности Инс ингибирует фермент катализа Пир до конечных продуктов, что сопровождается усиленным превращением Пир в Лак [31]. Вероятно, в связи с этим уровень Пир смещен к нижней границе нормы и ниже ее у значительного количества волонтеров, независимо от возраста и пола, и значимо больше таких лиц с Лак выше нормы.

Смещение содержания Пир к нижней границе нормы отмечено и в более ранних исследованиях северян [26–27], объясняя его снижение интенсивной утилизацией в синтезе жирных кислот и участием в анаэробном энергообразовании через формиат и ацетил-КоА.

С целью определения потенциального риска развития СД2 мы рассмотрели уровни ПроИнс-маркера синтеза, С-пеп-маркера секреции и Инс-маркера ИР, поскольку в основе этой формы СД лежат или резистентность тканей к Инс, или дефект его секреции [34].

Таблица 2. Сравнительная характеристика соотношений уровня глюкозы и ее метаболитов, гормонов, индексов НОМА и Caro у жителей Арктического региона с учетом возраста и пола (данные представлены в виде Ме [25; 75])

Показатели (норма)	Пол	n (%)	Возрастная группа 1	n (%)	Возрастная группа 2	n (%)	Возрастная группа 3	р между возрастными	р между полами
Глю/Лак	ж	192 (67,6)	1,57 (1,21; 2,09)	191 (70,5)	1,66 (1,26; 2,07)	325 (71,4)	1,66 (1,33; 2,20)	1-2=0,625; 1-3=0,155; 2-3=0,353	1-1=0,975 2-2=0,255 3-3=0,994
	м	92 (32,4)	1,65 (1,13; 2,22)	80 (29,5)	1,51 (1,28; 1,96)	130 (28,6)	1,62 (1,28; 2,21)	1-2=0,527; 1-3=0,370; 2-3=0,119	
Глю/Пир	ж	192 (67,6)	159 (115,06; 200,96)	191 (70,5)	157,04 (123,42; 188,26)	325 (71,4)	153,54 (125,2; 195,7)	1-2=0,814; 1-3=0,745; 2-3=0,569	1-1=0,236 2-2=0,120 3-3=0,946
	м	92 (32,4)	152,95 (102,32; 194,29)	80 (29,5)	142,63 (111,12; 184,61)	130 (28,6)	152,85 (123,05; 202,74)	1-2=0,699; 1-3=0,242; 2-3=0,087	
Лак/Пир усл.ед. (до 75)	ж	208 (67,8)	99,88 (75,21; 30,57)	214 (72,3)	97,21 (74,07; 27,84)	361 (72,2)	93,36 (73,40; 116,68)	1-2=0,639; 1-3=0,104; 2-3=0,279	1-1=0,228 2-2=0,195 3-3=0,788
	м	99 (32,2)	89,87 (78,95; 18,08)	82 (27,7)	89,89 (73,05; 12,26)	139 (27,8)	98,69 (68,73; 120,94)	1-2=0,675; 1-3=0,830; 2-3=0,494	
Индекс НОМА 2,86 <	ж	101 (66,0)	1,39 (0,61; 2,82)	106 (71,1)	1,69 (0,91; 3,07)	193 (71,7)	1,73 (0,91; 3,06)	1-2=0,045; 1-3=0,030; 2-3=0,978	1-1=0,954 2-2=0,030 3-3=0,026
	м	52 (34,0)	1,31 (0,72; 2,29)	43 (28,9)	1,28 (0,77; 2,22)	76 (28,3)	1,30 (0,78; 2,42)	1-2=0,697; 1-3=0,888; 2-3=0,774	
Индекс Caro >0,33	ж	101 (66,0)	0,68 (0,36; 1,16)	106 (71,1)	0,55 (0,34; 0,95)	193 (71,7)	0,64 (0,35; 1,00)	1-2=0,172; 1-3=0,321; 2-3=0,577	1-1=0,357 2-2=0,024 3-3=0,002
	м	52 (34,0)	0,71 (0,48; 1,18)	43 (28,9)	0,71 (0,46; 1,23)	76 (28,3)	0,85 (0,58; 1,31)	1-2=0,742; 1-3=0,362; 2-3=0,611	
Инс/С-пеп	ж	79 (65,8)	0,014 (0,011; 0,019)	63 (63,0)	0,014 (0,011; 0,019)	136 (68,3)	0,013 (0,010; 0,017)	1-2=0,930; 1-3=0,081; 2-3=0,131	1-1=0,340 2-2=0,237 3-3=0,079
	м	41 (34,2)	0,015 (0,009; 0,030)	37 (37,0)	0,013 (0,009; 0,019)	63 (31,7)	0,011 (0,009; 0,015)	1-2=0,115; 1-3=0,012; 2-3=0,323	
ПроИнс/С-пеп	ж	65 (61,3)	0,006 (0,003; 0,012)	53 (59,6)	0,004 (0,003; 0,007)	128 (67,7)	0,004 (0,003; 0,007)	1-2=0,089; 1-3=0,057; 2-3=0,753	1-1=0,209 2-2=0,061 3-3=0,104
	м	41 (38,7)	0,006 (0,004; 0,020)	36 (40,4)	0,006 (0,004; 0,009)	61 (32,3)	0,005 (0,004; 0,008)	1-2=0,380; 1-3=0,242; 2-3=0,638	
ПроИнс/Инс	ж	84 (61,8)	0,34 (0,13; 0,74)	48 (75,0)	0,25 (0,11; 0,47)	82 (71,9)	0,27 (0,12; 0,58)	1-2=0,072; 1-3=0,145; 2-3=0,587	1-1=0,248 2-2=0,006 3-3=0,002
	м	52 (38,2)	0,43 (0,19; 0,83)	16 (25,0)	0,45 (0,24; 0,85)	32 (28,1)	0,48 (0,23; 0,73)	1-2=0,969; 1-3=0,820; 2-3=0,932	
ИМТ	ж	193 (66,3)	25,25 (21,94; 29,51)	194 (71,3)	27,34 (24,09; 30,99)	337 (74,4)	29,37 (24,99; 32,89)	1-2= 0,001; 1-3= 0,000; 2-3= 0,001	1-1=0,866 2-2=0,857 3-3= 0,000
	м	98 (33,7)	25,23 (22,79; 28,78)	78 (28,7)	26,89 (24,37; 30,44)	135 (28,6)	27,02 (23,92; 29,40)	1-2= 0,009; 1-3= 0,018; 2-3=0,521	

Примечание. % — процент женщин и мужчин в выборке; Глю/Лак — глюкоза/лактат; Глю/Пир — глюкоза/пируват; Лак/Пир — лактат/пируват; Инс/С-пеп — инсулин/С-пептид; ПроИнс/С-пеп — проинсулин/С-пептид; ПроИнс/Инс — проинсулин/инсулин; ИМТ — индекс массы тела; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между параметрами глюкозы, ее метаболитами, гормонами поджелудочной железы и их соотношениями у постоянных жителей Арктического региона с учетом возраста и пола

Показатели			Показатели		
г	р		г	р	
Женщины			Мужчины		
21–35 лет			22–35 лет		
Глю<5,6 ммоль/л					
Глю–Инс	r=0,443	p<0,001	Глю–Лак	r=0,416	p<0,001
Глю–НОМА	r=0,551	p<0,001	Глю–НОМА	r=0,421	P=0,004
Глю–Глю/Лак	r=0,578	p<0,001	Глю–Глю/Лак	r=0,628	p<0,001
Лак–Лак/Пир	r=0,692	p<0,001	Лак–Пир	r=0,348	p=0,001
Лак–С–пеп	r=–0,458	p<0,001	Лак–Лак/Пир	r=0,535	p<0,001
Лак–Инс/С–пеп	r=0,430	p<0,001	Лак–ПроИнс	r=–0,328	p=0,028
Лак–Глю/Лак	r=–0,923	p<0,001	Лак–С–пеп	r=–0,461	p=0,004
			Лак–Инс/С–пеп	r=–0,400	p=0,016
			Лак–ПроИнс/С–пеп	r=0,411	p=0,013
			Лак–Глю/Лак	r=–0,957	p<0,001
Глю>5,6 ммоль/л					
Глю–Пир	r=0,387	p=0,035	Глю–ИМТ	r=0,755	p=0,005
Глю–ИМТ	r=0,370	p=0,048	Лак–Пир	r=0,539	p=0,031
Лак–Пир	r=0,439	p=0,019	Лак–Лак/Пир	r=0,544	p=0,029
Лак–Лак/Пир	r=0,533	p=0,004	Лак–ПроИнс	r=0,857	p=0,014
Лак–Инс/С–пеп	r=0,900	p=0,037	Лак–Глю/Лак	r=–0,974	p<0,001
Лак–Глю/Лак	r=–0,969	p<0,001	ИМТ–Лак/Пир	r=0,657	p<0,001
36–45 лет					
Глю<5,6 ммоль/л					
Глю–Глю/Лак	r=–0,500	p<0,001	Глю–Глю/Лак	r=–0,390	p=0,001
Глю–НОМА	r=–0,395	p<0,001	Глю–НОМА	r=–0,433	p=0,006
Лак–Глю	r=–0,200	p=0,006	Глю–Инс	r=0,326	p=0,043
Лак–Пир	r=0,301	p<0,001	Лак–Лак/Пир	r=0,555	p<0,001
Лак–Лак/Пир	r=0,639	p<0,001	Лак–Глю/Лак	r=0,887	p<0,001
Лак–Глю/Лак	r=–0,935	p<0,001			
Глю>5,6 ммоль/л					
Глю–Пир	r=–0,387	p=0,035	Глю–ИМТ	r=–0,755	p=0,005
Глю–ИМТ	r=–0,370	p=0,048	Лак–Глю/Лак	r=0,840	p<0,001
Лак–Глю/Лак	r=0,894	p<0,001	ИМТ–Лак/Пир	r=–0,657	p<0,001
Лак–Пир	r=0,412	p=0,027			
46–55 лет			46–60 лет		
Глю<5,6 ммоль/л					
Глю–НОМА	r=–0,401	p<0,001	Глю–НОМА	r=–0,526	p<0,001
Глю–Глю/Лак	r=0,509	p<0,001	Глю–Глю/Лак	r=0,542	p<0,001
Лак–Пир	r=0,332	p<0,001	Глю–Инс	r=0,405	p=0,001
Лак–Лак/Пир	r=0,634	p<0,001	Лак–Лак/Пир	r=0,577	p<0,001
Лак–Глю/Лак	r=–0,913	p<0,001	Лак–Инс/С–пеп	r=0,511	p<0,001
			Лак–ПроИнс/С–пеп	r=0,322	p=0,030
			Лак–Глю/Лак	r=–0,908	p<0,001
Глю>5,6 ммоль/л					
Лак–Лак/Пир	r=0,595	p<0,001	Лак–Лак/Пир	r=0,557	p=0,002
Лак–Глю/Лак	r=–0,945	p<0,001	Лак–Глю/Лак	r=–0,972	p<0,001

Примечание. Глю — глюкоза; Инс — инсулин; Лак — лактат; Пир — пируват; НОМА — индекс инсулинорезистентности; ИМТ — индекс массы тела; С–пеп — С–пептид; Инс — инсулин; ПроИнс — проинсулин; связь между показателями оценивали как сильную при значении коэффициента $r \geq 0,70$, имеющую среднюю силу при $0,30 \leq r \leq 0,69$ и как слабую при $r \leq 0,29$; статистически значимые различия при $p \leq 0,05$.

В нашем исследовании с возрастом лишь у женщин 36–45 лет отмечено статистически значимое повышение Инс и С-пеп. При гендерном сравнении оказалось, что у женщин всех возрастов уровень Инс выше, чем у мужчин, статистически значимо в 36–45 и 46–55 лет, а в 46–60 лет выше процент лиц со сверхнормативным его содержанием (15,3% против 5,0%) и незначимо больше содержание С-пепт. У мужчин всех возрастов выше уровень ПроИнс, статистически значимо в 46–60 лет и большее смещение величины ПроИнс/Инс в сторону ПроИнс в 36–45, 46–60 лет. Также только у мужчин отмечены корреляционные связи Лак с ПроИнс в 22–35 лет и соотношением ПроИнс/С-пепт в 22–35 и 46–60 лет, что подтверждает влияние уровня Лак на активность конвертаз в образовании Инс [13, 25, 32].

Во всех возрастных группах, независимо от пола, отмечены лица с критическими значениями индексов НОМА и Caro, но больший процент таких лиц среди женщин может говорить об ИР, а у мужчин, вероятно, о снижении поглощения Глю тканями в результате Лак-индуцированной ИР, снижения конверсии ПроИнс.

Описанные выше гендерные и возрастные особенности в метаболизме Глю и его инсулярной регуляции у значительной части лиц зрелого возраста, родившихся и постоянно проживающих в поселениях НАО, ЯНАО и Мезенском районе Архангельской области, сопровождались избыточной массой тела и ожирением (у 50,9, 67,0, 75,0% женщин и 52,1, 66,6, 63,7% мужчин).

Как известно, главный фактор риска развития СД2 — ожирение, причем ожирение — не следствие, а причина развития СД2 [35]. Так как увеличение объема адипоцитов при накоплении жира уменьшает плотность инсулиновых рецепторов и чувствительность жировой ткани к действию Инс, снижая антилипидный эффект, усиливая липолиз, что увеличивает количество жирных кислот в крови, организм переходит преимущественно на жировой путь энергообеспечения, способствующий не только нарушению утилизации глюкозы тканями, но и увеличению Лак в крови. Высокие уровни Лак, установленные в нашем исследовании, могут говорить как раз о переключении энергетического гомеостаза.

Установленные нами корреляционные взаимосвязи ИМТ у мужчин 21–35 лет с синтезом Инс (величиной ПроИнс), в 36–45 и 46–60 лет только с уровнем Глю и ее метаболитами, а у женщин 21–35 лет с уровнем Глю и ее метаболитами, в 36–45 лет с содержанием Глю, а в 46–55 лет с секрецией Инс (ИР), отражают разные причины ИР. У мужчин в большей мере изменения на пререцепторном (выше содержание ПроИнс), а у женщин на рецепторном уровне (выше уровень Инс).

Клиническая значимость результатов

Установленные половые и возрастные различия, лежащие в основе эффективности действия гормонов ПЖ (ПроИнс, Инс и С-пеп), а следовательно, причин ИР и риска развития СД2, представляют практический интерес и позволяют более эффективно влиять на вызывающие их процессы.

Ограничения исследования

К недостаткам нашего исследования можно отнести отсутствие данных о вредных привычках, питании и т.д., так как выявленные закономерности в содержании рассматриваемых параметров зависят в первую очередь от возраста, пола, образа жизни, климатогеографических факторов и т.д. Поэтому выявленный противоположный характер изменений рассматриваемых нами параметров в зависимости от пола и возраста зависит от указанных выше факторов, что требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от пола с возрастом значимо повышается содержание Глю, пик выраженности которой приходится на период 46–55 лет у женщин и 46–60 лет у мужчин, что подтверждается частотой отклонений содержания Глю выше нормы во всех возрастных группах с выраженностью среди 46–55-, 46–60-летних женщин относительно других возрастов и тенденциально у мужчин аналогичного возраста. При этом возрастных изменений как в содержании Лак, так и в частоте его превышений относительно нормы не отмечено, но у мужчин 36–45 лет уровень Лак был выше, чем у женщин, а содержание Пир, наоборот, во всех возрастных группах, независимо от пола, смещено к нижней границе нормы и ниже ее. На фоне повышения Глю у женщин в 46–55 лет значимо повышался уровень Инс, а у мужчин в 46–60 лет уровень ПроИнс. Величина индекса НОМА независимо от пола зачастую превышала норму, а значение индекса Caro было ниже критического уровня, что говорит о скрытых нарушениях углеводного обмена. По-видимому, это связано с повышением ИМТ во всех возрастных группах, независимо от пола с пиком выраженности у женщин в 46–55 лет (47,46%), а у мужчин в — 36–45 лет (25,64%).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в соответствии с планом НИР центра «Эндокринное обеспечение и характер питания в формировании адаптивных изменений в липидном обмене у различных групп населения Арктики на современном этапе» № НИОКТР 122011800399–2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Бичкаев А.А. — существенный вклад в сбор и лабораторную обработку биологического материала, получение, анализ данных и интерпретацию результатов, а также написание статьи; Волкова Н.И. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования и интерпретацию результатов, а также написание статьи; Бичкаева Ф.А. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, а также внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности работы. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Государственного научного учреждения Ямало-Ненецкого автономного округа «Научный центр арктических исследований» (Надым) в лице д.м.н., профессора А.А. Лобанова, к.м.н. А.И. Попова, к.м.н. С.В. Андропова, Р.А. Кочкина за помощь в сборе биологического материала на территории Ямало-Ненецкого автономного округа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Hu H, Kawasaki Y, Kuwahara K, et al. Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes. *Clin Nutr*. 2020;39(9):2881-2888. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.023>
2. Ard D, Tetley N-S, Feresu S. The Influence of Family History of Type 2 Diabetes Mellitus on Positive Health Behavior Changes among African Americans. *Int J Chronic Dis*. 2020;2020:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8016542>
3. Мустафина С.В., Малютина С.К., Рымар О.Д., и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №4. — С. 24–28. [Mustafina SV, Malyutina SK, Rymar OD, et al. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in Siberia. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):24-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015414-28>
4. Бурлак С.И. Распространенность сахарного диабета среди населения Камчатской области и его факторы риска // *Эндокринология*. — 1982. — №5. — С. 17-22 [Burlak SI. Rasprostranennost' saharnogo diabet asredi naseleniya Kamchatskoiblastii ego factory riska. *Endokrinologiya*. 1982;5:17-22. (In Russ.)].
5. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. О национальном регистре сахарного диабета: распространенность инсулиннезависимого диабета и его осложнений // *Проблемы эндокринологии*. — 1996. — Т. 42. — №4. — С. 3-9. [Dedov II, Suntsov YI, Kudryakova SV, et al. The national register of diabetes mellitus: incidence of noninsulin-dependent diabetes and its complications. *Problems of Endocrinology*. 1996;42(4):3-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12063>
6. Завьялова О.В., Буганов А.А. Сахарный диабет II типа и факторы риска его развития у коренных жителей на Крайнем Севере. В кн.: Сборник тезисов 3-й Республиканской научно-практической конференции, Надым, 9-10 декабря. 2004. — Омск: ОГМА; 2004. — С. 77-78. [Zavyalova OV, Buganov AA. Type II diabetes mellitus and risk factors for its development in indigenous people in the Far North. In: Abstracts of the 3rd Republican Scientific and Practical Conference, Nadym. Омск: ОГМА; 2004. P. 77-78. (In Russ.)].
7. Arunagiri A, Haataja L, Pottekat A, et al. Proinsulin misfolding is an early event in the progression to type 2 diabetes. *Elife*. 2019;8:1323-1325. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.44532>
8. Регистр сахарного диабета в РФ на 2019 год. [Diabetes register in the Russian Federation for 2019]. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/EVENTS2019/NEWS%20SUM/13.03.19%20Prof.komissia/VIK_Exp_13.03.19.pdf
9. de Jesús Garduno-García J, Gastaldelli A, DeFronzo RA, et al. Older Subjects With β -Cell Dysfunction Have an Accentuated Incretin Release. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2613-2619. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00260>
10. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 29-40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Developmen. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014229-40>
11. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н., и др. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №4. — С. 295–302. [Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, et al. Clinical and metabolic factors associated with low-intensity chronic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):295-302 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7928>
12. Animaw W, Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *Schooling CM, ed. PLoS One*. 2017;12(11):e0187670. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187670>
13. Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol*. 2020;35(11):101454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101454>
14. Панин Л.Е. Полярный метаболический тип. Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера. — Новосибирск, 1979. — 327 с. [Panin LE. *Polar metabolic type. Issues of human ecology in the Far North*. Novosibirsk: 1979. 327 p. (In Russ.)].
15. Догадин С.А., Ноздрачев К.Г., Смирнова И.П., и др. Гормональные и метаболические особенности ожирения у коренных жителей севера Сибири // *Проблемы эндокринологии*. — 1999. — Т. 45. — №6. — С. 21-23. [Dogadin SA, Nozdrachev KG, Smirnova IP, et al. Hormonal and metabolic features of obesity in the indigenous people of the north of Siberia. *Problems of Endocrinology*. 1999;45(6):21-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl1821>
16. Потеряева О.Н., Осипова Л.П., Русских Г.С., и др. Анализ содержания инсулина, кортизола и глюкозы в сыворотке крови поселковых жителей ямало-ненецкого автономного округа // *Физиология человека*. — 2017. — Т. 35. — №6. — С. 103-108. [Poteryaeva ON, Osipova LP, Russian GS, et al. Analysis of the content of insulin, cortisol and glucose in the blood serum of the village residents of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Human Physiology*. 2017;35(6):103-108. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.7868/S013116461706008X>
17. Бойцов С.А., Вылегжанин С.В., Гамбарян М.Г., и др. Методические рекомендации. Организация проведения диспансеризации профилактических медицинских осмотров взрослого населения (утв. Министерством здравоохранения РФ, 1 февраля 2013 г. N14-1/10/2-568). [Boytsov SA, Vylegzhanin SV, Gambaryan MG, et al. Methodical recommendations Organization of medical examination and preventive medical examinations of the adult population (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, February 1, 2013 N14-1/10/2-568). (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70229844/>
18. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. *Антропология*. — М.: Изд-во Московского ун-та: Наука; 2005. — 130 с. [Khrisanfova EN, Carriers IV. *Anthropology*. Moscow: Science; 2005. 130 p. (In Russ.)].
19. Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Губкина З.Д., и др. *Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере*. Сыктывкар: Коми научный центр УрО Российской академии наук; 1992. — С. 28-31. [Tkachev AV, Boyko ER, Gubkina ZD, et al. *Endocrine system and metabolism in humans in the North*. Syktyvkar: Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 1992. P. 28-31. (In Russ.)].
20. Ivanov TDD, Ivanova M. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes — 2017. *KIDNEYS*. 2021;6(1):47-63. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.1.2017.93784>
21. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // *Экология человека*. — 2020. — Т. 27. — №10. — С. 55-64. [Narkevich AN, Vinogradov KA, Grzhibovsky AM Multiple comparisons in biomedical research: the problem and solutions. *Human ecology*. 2020;27(10):55-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64>
22. Вакараева М.М. Возрастные изменения уровня глюкозы в крови // *Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты*. — 2016. — №30. — С. 28-32. [Vakaraeva M.M. Vozrastnye izmeneniya urovnya glyukozy v krvi. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya: problemy i rezul'taty*. 2016;30:28-32. (In Russ.)].
23. Груздева О.В., Паличева Е.И., Максимов С.А., и др. Гендерные и возрастные особенности концентрации в крови глюкозы и общего холестерина как факторы риска заболеваемости сердечно-сосудистой системы по результатам диспансеризации // *Лабораторная служба*. — 2016. — №2. — С. 15-21. [Gruzdeva O, Palicheva E, Maksimov S. Gender and age characteristics of glucose concentration in the blood and total cholesterol, a risk factor for cardiovascular diseases of results dispensary observation. *J. Laboratornaya sluzhba* 2016;2:15-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/labs20165215-21>
24. Бойко Е.Р. *Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере*. — Екатеринбург; 2005. 190 с. [Boyko ER. *Physiological and biochemical foundations of human life in the North*. Ekaterinburg: 2005. — 190 p. (In Russ.)].
25. Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU, et al. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in younger and older men. *Eur J Appl Physiol*. 1998;77(3):206-211. doi: <https://doi.org/10.1007/s004210050323>
26. Bandesh K, Podder A. C-peptide — A Promising Biomarker Beneath the Radar of Diabetes Therapeutics. *J Biomed Res Ther*. 2018;07(02):1-3. doi: <https://doi.org/10.4172/2167-7956.1000167>

27. Бойко Е.Р. Некоторые закономерности метаболических перестроек у человека на Крайнем Севере // *Физиология человека*. — 1996. — Т. 22. — №4. — С. 122-129. [Boyko ER. Some Regularities of Metabolic Changes in Humans in the Far North. *Fiziologiya cheloveka*. 1996;22(4):122-129. (In Russ.)].
28. Higuchi I, Kimura Y, Kobayashi M, et al. Relationships between plasma lactate, plasma alanine, genetic variations in lactate transporters and type 2 diabetes in the Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;35(1):131-138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2019.10.001>
29. Zhao L, Cheng J, Chen Y, et al. Serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is one of the best markers of insulin resistance in the Chinese population. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0219-x>
30. Quang TN. Endocrine Changes with Aging. *Endocrinol Int J*. 2016;3(6):133-143. doi: <https://doi.org/10.15406/emij.2016.03.00065>
31. Kim S-H, Park M-J. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(3):145-152. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>
32. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Zubova A.B., Геворгян М.М. Проинсулин — диагностический биохимический маркер декомпенсированного сахарного диабета 2-го типа // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — Т. 62. — №5. — С. 278-282. [Poteryaeva ON, Russian GS, Zubova AV, Gevorgyan MM. Proinsulin-diagnostics biochemical marker of decompensated type 2 diabetes mellitus. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(5):278-282. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-278-282>
33. Ribeiro EM, Peixoto MC, Putarov TC, et al. The effects of age and dietary resistant starch on digestibility, fermentation end products in faeces and postprandial glucose and insulin responses of dogs. *Arch Anim Nutr*. 2019;73(6):485-504. doi: <https://doi.org/10.1080/1745039X.2019.1652516>
34. Старостина Е.Г. Лактат-ацидоз / В кн.: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. *Эндокринология: Национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — С. 450-453. [Starostina EG. Lactic acidosis. In: Dedov II, Mel'nichenko GA, eds. *Endocrinology: National Leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 450-453. (In Russ.)].
35. Груздева О.В., Паличева Е.П., Максимов С.А., и др. Гендерные и возрастные особенности концентрации в крови глюкозы и общего холестерина как факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы по результатам диспансеризации // *Лабораторная служба*. — 2016. — Т. 6. — №2. — С. 15-21. [Gruzdeva OV, Palicheva EP, Maksimov SA., et al. Gender and age characteristics of blood glucose and total cholesterol concentrations as risk factors for diseases of the cardiovascular system according to the results of medical examination. *Laboratory service*. 2016;6(2):15-21. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бичкаева Фатима Артемовна**, д.б.н. [Fatima A. Bichkaeva, PhD in biology]; адрес: Россия, 163001, Архангельск, проспект Ломоносова, д. 249 [address: 249 Lomonosov Avenue, 163001 Arkhangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0727-3071>; Researcher ID: J-4915-2018; Scopus Author ID: 6506138809; eLibrary SPIN: 3562-3921; e-mail: fatima@fciactic.ru

Бичкаев Артем Альбертович [Artem A. Bichkaev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0727-3071>; Researcher ID: J-4514-2018; Scopus Author ID: 57205472765; eLibrary SPIN: 3562-3921; e-mail: baa29my15@yandex.ru
Волкова Наталья Ивановна, к.б.н. [Natalya I. Volkova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0727-3071>; Researcher ID: J-4783-2018; Scopus Author ID: 56436928400; eLibrary SPIN: 3562-3921; e-mail: natalja200958@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бичкаев А.А., Волкова Н.И., Бичкаева Ф.А. Гендерные особенности параметров углеводного обмена и гормонов поджелудочной железы у постоянных жителей Арктического региона с учетом возраста // *Ожирение и метаболизм*. — 202X. — Т. 19. — №1. — С. 35-46. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12480>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bichkaev AA, Volkova NI, Bichkaeva FA. Gender characteristics of the parameters of carbohydrate metabolism and pancreatic hormones in permanent residents of the Arctic region, taking into account age. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):35-46. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12480>

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ



© О.Г. Гилева*, Е.Г. Бутолин, М.В. Терещенко, В.Г. Иванов

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Обоснование. В последнее время наблюдается рост числа сердечно-сосудистых заболеваний и показателей смертности среди населения. Это может быть связано с нарушением обменных процессов в организме, в частности липидного и углеводного обмена, вызванных несбалансированным высококалорийным питанием.

Цель. Изучить и сравнить основные показатели углеводного и липидного обмена при фруктозообогащенной диете и диете с высоким содержанием жира в условиях эксперимента.

Материалы и методы. Исследование проводили на беспородных белых крысах-самцах, которых разделили на 3 группы — контрольную и две опытных, по 15 особей в каждой. Крысам опытной группы 1 («Фруктозная диета») была назначена диета, обогащенная фруктозой, крыс опытной группы 2 («Жировая диета») содержали на диете с высоким содержанием жира в течение 35 дней. Контрольная группа находилась на стандартном рационе вивария. Изучали изменения показателей углеводного (глюкоза, инсулин, индексы инсулинорезистентности) и липидного (холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды) обмена на 21, 35 и 60-й день опыта. Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Дизайн исследования — ретроспективный.

Результаты. В ходе эксперимента наблюдали увеличение содержания глюкозы, инсулина, показателей липидного обмена в опытных группах. Причем содержание глюкозы и инсулина в условиях обогащенной фруктозой диеты увеличилось на 18,7% ($p=0,009$), 22,2% ($p=0,076$), 21,5% ($p=0,009$), 50% ($p=0,009$), 62,5% ($p=0,009$), 106,3% ($p=0,009$) по дням эксперимента соответственно. Рост показателей липидного обмена был более выражен у опытной группы, имеющей в питании повышенное содержание жира, уже на первом временном отрезке эксперимента: холестерин — на 80,8% ($p=0,009$), липопротеинов низкой плотности — на 100% ($p=0,009$), триглицеридов — на 120% ($p=0,009$), липопротеинов высокой плотности — на 60,9% ($p=0,009$).

Заключение. Полученные экспериментальные данные показывают изменения в липидном и углеводном метаболизме вследствие повышенного потребления жиров и фруктозы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокожировая диета; фруктоза; обменные нарушения.

EVALUATION OF INDICATORS OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN RATS DEPENDING ON THE TYPE OF HIGH-CALORIE DIET

© Olga G. Gileva*, Evgeniy G. Butolin, Maria V. Tereshchenko, Vadim G. Ivanov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

BACKGROUND: Recently, there has been an increase in the number of cardiovascular diseases and mortality rates among the population. This may be due to a violation of metabolic processes in the body, in particular lipid and carbohydrate metabolism, caused by an unbalanced high-calorie diet.

PURPOSE: To study and compare the main indicators of carbohydrate and lipid metabolism in a fructose-fortified diet and a diet with a high fat content under experimental conditions.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out on outbred white rats, males, which were divided into 3 groups — a control group and two experimental ones, 15 individuals in each. The rats of the first experimental group were kept on a high-fat diet, the second experimental group was assigned a fructose-enriched diet for 35 days. The control group was on a balanced diet. We studied the changes in the parameters of carbohydrate (glucose, insulin, insulin resistance indices) and lipid (cholesterol, high- and low-density lipoproteins, triglycerides) metabolism on the 21st, 35th and 60th days of the experiment. The results were statistically processed using the Mann-Whitney test. The study design is retrospective.

RESULTS: During the experiment, an increase in the content of glucose, insulin, and lipid metabolism parameters was observed in the experimental groups. Moreover, the content of glucose and insulin in a fructose-fortified diet increased by 18.7% ($p=0,009$), 22.2% ($p=0,076$), 21.5% ($p=0,009$) and 50% ($p=0,009$), 62.5% ($p=0,009$), 106.3% ($p=0,009$) over the days of the experiment, respectively. The increase in lipid metabolism was more pronounced in the experimental group, which had an increased fat content in the diet, already in the first time period of the experiment: cholesterol — by 80.8% ($p=0,009$), low-density lipoproteins — by 100% ($p=0,009$), triglycerides — by 120% ($p=0,009$), high-density lipoproteins — by 60.9% ($p=0,009$).

CONCLUSION: The experimental data obtained show changes in lipid and carbohydrate metabolism due to increased consumption of fats and fructose.

KEYWORDS: high fat diet; fructose; metabolic disorders.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время наблюдается увеличение числа лиц, страдающих ожирением и ассоциированным с ним рядом заболеваний. Это в основном определяется адинамичным образом жизни и нездоровым высококалорийным питанием с преобладанием в рационе жиров преимущественно животного происхождения и простых углеводов, в частности фруктозы. Фруктоза, производимая из дешевого сырья — кукурузы, на сегодняшний день является доступной формой углеводов. Кажущаяся на первый взгляд безопасность этого моносахарида при избыточном потреблении может привести к значительным изменениям в обмене веществ наряду с высокожировым питанием. Следствием данных метаболических нарушений является риск развития таких заболеваний, как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, стеатогепатоз и, как следствие, сердечно-сосудистые заболевания, которые являются ведущей причиной смерти среди населения на сегодняшний день [1].

Ранее проводились исследования по изучению влияния высококалорийного питания на основе диеты с повышенным содержанием жира (10% от общего рациона) на показатели углеводного обмена и формирование инсулинорезистентности, но липидный обмен изучен недостаточно полно [2].

В других работах опубликованы результаты по моделированию фруктозо-индуцированного метаболического синдрома при назначении крысам 10% раствора фруктозы в течение 6 нед [3]. Авторы пришли к выводу, что для развития классического метаболического синдрома необходимо использовать более высокую концентрацию фруктозы в более длительные сроки.

Также было показано, что диета, содержащая в своем составе растительные жиры наряду с животными (суммарно 42% от суточного рациона), вызывает увеличение массы тела, отложение триглицеридов в печени, снижение чувствительности к инсулину, но не приводит к развитию стеатоза и фиброза печени [4]. А назначение диеты, содержащей жир только животного происхождения (40% от общей калорийности), вызывает развитие стеатоза печени у крыс [5].

Таким образом, в опубликованных ранее работах недостаточно целостной информации по изучению показателей углеводного и липидного обмена при назначении диеты с достаточно высоким содержанием фруктозы и жира, и их сравнительной характеристики в одинаковых условиях проведения эксперимента.

В нашем исследовании мы предварительно проанализировали информацию по результатам ранних работ, разработали состав диет и время их назначения крысам. Учитывая одновременную постановку запланированных серий, имели возможность провести сравнительный анализ исследуемых показателей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и сравнить основные показатели углеводного и липидного обмена при фруктозообогащенной диете и диете с высоким содержанием жира в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия.

Время исследования. 5 октября 2019 г. — 9 ноября 2019 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция крыс, разделенная на 3 группы, — 2 опытные и 1 контрольную.

Критерии включения: беспородные белые крысы, пол — самцы, возраст 4–5 мес.

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

Произвольный.

Дизайн исследования

Интервенционное проспективное (обследования на 21, 35 и 60-й день эксперимента), одновыборочное контролируемое рандомизированное исследование.

Рандомизацию животных проводили методом случайных чисел. Заносили номера клеток с крысами и свободных клеток в компьютер, затем запускали генератор случайных чисел, в соответствии с которым переносили крыс в нужные клетки. Сформировали 3 группы животных.

1. Контрольная группа (n=15) — интактные здоровые крысы, у которых значения изучаемых показателей использовали для расчета контрольных величин.
2. Опытная группа 1 (n=15) — крысы, которым была назначена диета, обогащенная фруктозой.
3. Опытная группа 2 (n=15) — крысы, находившиеся на диете с повышенным содержанием жира.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Животным опытной группы 1 была назначена диета, обогащенная фруктозой, содержащая 60% фруктозы от суточного рациона (161,5 ккал в сутки на 1 крысу). Крысы опытной группы 2 получали питание с повышенным содержанием жира — 44% общей калорийности рациона (231,4 ккал в сутки на 1 крысу). На соответствующих диетах крысы находились в течение 35 дней. С 36-го по 60-й день животные двух опытных групп, как и крысы контрольной группы, находились на стандартном рационе вивария (74,4 ккал в сутки на 1 крысу). Грызуны всех групп имели свободный доступ к питьевой воде. На 21, 35 и 60-й день оценивали показатели липидного спектра и углеводного обмена. Декапитацию крыс проводили натощак под кратковременным эфирным наркозом на 21, 35 и 60-й день эксперимента. Кровь собирали из шейной вены в стеклянные пробирки с крышками.

Методы

Из крови крыс путем центрифугирования при 3000 об./мин в течение 15 минут получали сыворотку крови.

В сыворотке крови исследовали содержание глюкозы, холестерина (ХС), липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов (ТГ) на автоматическом биохимическом анализаторе AU-480

(Beckman Coulter, США) с использованием соответствующих тест-систем этого же производителя по инструкциям к наборам. Концентрацию инсулина определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ELISA Kit for Insulin (Rat) (США) в соответствии с инструкцией к набору. Следующие показатели рассчитывали по формулам:

индекс атерогенности (ИА) = (ХС-ЛПВП)/ЛПВП;
индексы инсулинорезистентности:
HOMA (Homeostasis Model Assessment) =
глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл) / 22,5;
CARO (F. Caro, 1991) = глюкоза (ммоль/л) / инсулин (мкЕд/мл).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили по программе Statistica 10. В связи с тем, что полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по тесту Шапиро–Уилка), для расчета достоверности отличий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия в результатах считались достоверно значимыми при $p < 0,05$. В связи с отсутствием статистически значимых отличий в значениях показателей контрольных групп по дням эксперимента, в расчетах использовали их среднее арифметическое.

Данные представлены в виде медианы с 1-м и 3-м квартилями — Me [Q1; Q3].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии (протокол заседания № 652 от 23.04.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для исследования были отобраны 45 беспородных крыс с начальной массой тела 230–270 г, которых разделили на 3 группы по 15 животных в каждой — 2 опытные и 1 контрольная.

У крыс как 1-й, так и 2-й опытных групп наблюдалось увеличение всех исследуемых показателей углеводного и липидного обмена по 3 временным точкам эксперимента (табл. 1). Однако можно отметить более выраженный рост концентрации глюкозы, ХС, ТГ, ЛПНП, ИА и ЛПВП у животных, которые получали диету с повышенным содержанием жиров. У животных опытной 1-й группы наряду с повышением содержания глюкозы можно отметить статистически значимое увеличение концентрации инсулина по дням эксперимента.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В ходе эксперимента нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

По представленным в таблице результатам, наблюдается рост содержания компонентов липидного профиля — ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ — в динамике эксперимента. Причем, наиболее выраженный для 2-й группы крыс, находившейся на жировой диете.

Рост показателей липидного обмена у животных опытной 2-й группы может быть связан как с увеличенным потреблением экзогенных липидов и преобразованием их в эндогенные, так и с активацией липолитических процессов с образованием ацетил-КоА. Большая часть ацетил-КоА расходуется на энергетические затраты организма, избыток идет на синтез холестерина, кетонных тел, свободных жирных кислот [9]. Последние, взаимодействуя с глицерофосфатным остовом, образуют ТГ, а также участвуют в образовании ЛПНП. Увеличение концентрации ЛПВП может носить компенсаторный характер, учитывая предрасположенность грызунов к синтезу преимущественно данной формы липопротеинов.

Повышенное содержание жиров усиливает процессы свободнорадикального окисления липидов с модификацией клеточных мембран и рецепторных структур, результатом чего является снижение восприимчивости клеток и тканей к инсулину. Известно также, что жировая ткань служит мощным эндокринным органом, секретирующим гормоны, хемокины, цитокины, такие как интерлейкин-1,6, фактор некроза опухолей, резистин, лептин, которые ингибируют сигнал инсулина в тканях-мишенях, приводя к инсулинорезистентности [10]. Об этом свидетельствуют отличия от контроля индексы инсулинорезистентности в нашем опыте (см. табл. 1).

Наряду с увеличением фракции атерогенных липопротеинов наблюдается развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке, косвенным признаком которых является индекс атерогенности.

Помимо этого, отмечается увеличение содержания показателей углеводного обмена в ходе эксперимента, в большей степени представленное во 2-й опытной группе крыс. Данное повышение может быть обусловлено как сформировавшейся инсулинорезистентностью, так и активацией глюконеогенеза, инициатором которого является избыточное накопление ацетил-КоА и глицерина как результат усиленного расщепления жиров [11]. При этом рост содержания инсулина в эксперименте был более выражен при назначении фруктозообогащенной диеты.

Известно, что значительное количество фруктозы, прежде чем поступить в систему воротной вены, превращается в глюкозу уже в клетках кишечника. Оставшаяся часть фруктозы всасывается путем облегченной диффузии с помощью белка-переносчика. Метаболизм фруктозы начинается с реакции фосфорилирования, катализируемой фруктокиназой с образованием фруктозо-1-фосфата. Следует отметить, что включение фруктозы в метаболизм через фруктозо-1-фосфат минует стадию, катализируемую фосфотриоксикиназой, которая является пунктом метаболического контроля скорости катаболизма глюкозы [12]. Этим обстоятельством можно объяснить, почему увеличение количества фруктозы ускоряет в печени процессы, ведущие к синтезу жирных кислот, а также их этерификацию с образованием триглицеридов, увеличение содержания которых отмечается и в нашем эксперименте.

Через ряд последовательных превращений из молекулы фруктозы образуются 2 молекулы триозофосфатов, которые либо распадаются по гликолитическому пути

Таблица 1. Биохимические показатели в сыворотке крови крыс

Показатели	Контроль	21-й день эксперимента		35-й день эксперимента		60-й день эксперимента	
		фруктозная диета	жировая диета	фруктозная диета	жировая диета	фруктозная диета	жировая диета
Глюкоза, ммоль/л	6,52 [6,44; 6,93]	7,74 [7,3; 8,28] (p=0,009)	8,31 [8,1; 8,93] (p=0,028)	7,97 [7,69; 9,17] (p=0,076)	9,78 [8,75; 10,1] (p=0,009)	7,92 [7,82; 8,12] (p=0,009)	7,16 [6,69; 7,77] (p=0,229)
Инсулин, мкЕд/мл	1,6 [1,3; 2,1]	2,4 [2,3; 2,7] (p=0,009)	2,1 [1,8; 2,3] (p=0,344)	2,6 [2,3; 2,8] (p=0,009)	2,2 [2,1; 5,3] (p=0,057)	3,3 [2,7; 3,4] (p=0,009)	1,95 [1,28; 2,23] (p=0,009)
ХС, ммоль/л	0,78 [0,75; 0,92]	1,34 [0,91; 1,48] (p=0,076)	1,41 [1,24; 1,6] (p=0,009)	1,24 [1,12; 1,38] (p=0,012)	1,54 [1,31; 1,81] (p=0,009)	1,48 [1,43; 1,58] (p=0,117)	1,69 [1,29; 1,9] (p=0,009)
ЛПВП, ммоль/л	0,46 [0,41; 0,47]	0,66 [0,45; 0,7] (p=0,295)	0,74 [0,73; 0,79] (p=0,009)	0,63 [0,59; 0,66] (p=0,209)	0,69 [0,67; 0,7] (p=0,009)	0,65 [0,63; 0,7] (p=0,116)	0,73 [0,71; 0,79] (p=0,009)
ЛПНП, ммоль/л	0,17 [0,17; 0,23]	0,44 [0,31; 0,52] (p=0,021)	0,34 [0,21; 0,57] (p=0,009)	0,41 [0,29; 0,5] (p=0,016)	0,44 [0,38; 0,64] (p=0,009)	0,59 [0,5; 0,63] (p=0,028)	0,36 [0,26; 0,48] (p=0,009)
ТГ, ммоль/л	0,4 [0,4; 0,47]	0,64 [0,49; 0,83] (p=0,459)	0,88 [0,63; 1,23] (p=0,009)	0,71 [0,53; 0,93] (p=0,602)	1,04 [1,82; 1,33] (p=0,009)	0,69 [0,41; 0,84] (p=1,000)	1,18 [1,08; 1,26] (p=0,009)
ИА, у.е.	0,92 [0,7; 0,96]	1,02 [0,9; 1,24] (p=0,251)	1,34 [1,32; 1,48] (p=0,009)	1,02 [0,98; 1,1] (p=0,058)	1,83 [1,82; 1,91] (p=0,009)	1,4 [1,25; 1,43] (p=0,009)	1,9 [1,89; 2,01] (p=0,009)
НОМА	0,59	0,83	0,78	0,89	0,96	0,95	1,54
CARO	4,59	3,23	3,96	2,96	4,45	2,93	2,99

Примечание: медиана [25%; 75%].

с получением энергии, либо конденсируются с образованием фруктозо-1,6-дифосфата и затем участвуют в глюконеогенезе. Все это может способствовать избыточному накоплению глюкозы и, соответственно, усилению синтеза инсулина.

Таким образом, изучаемые высококалорийные диеты приводят к изменениям в углеводном и липидном обмене у крыс. Наибольшие нарушения вызывает диета, содержащая повышенное количество жиров, в силу особенностей их метаболизма в организме животных.

Сопоставление с другими публикациями

Ранее учеными были проведены схожие исследования по изучению влияния фруктозы на метаболизм с целью моделирования метаболического синдрома [12]. Исследованиями I.S. Hwang и соавт. (1987) было показано, что диета, содержащая фруктозу (66% суточного рациона), у крыс индуцирует формирование дислипидемии, гипертензии [13]. Данный тип диеты мы взяли за основу в нашей работе.

Другие авторы использовали фруктозу в растворе для питья [14]. В этом случае также наблюдалось развитие отдельных признаков метаболического синдрома. Но в целом ученые пришли к выводу, что наибольший эффект достигается при использовании фруктозы в сухом корме [15].

Были проведены работы по моделированию сахарного диабета 2 типа на основе высокожировой диеты (55% калорийности) и однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина (35 мг/кг) [16]. В данной модели авторы наблюдали изменения в показателях углеводного обмена, а также в липидном и белковом метаболизме. Но стрептозотин известен как диабетогенный цитотоксин и во многих работах используется для экспериментального воспроизведения сахарного диабета 2 типа [17]. В нашей работе мы изучали изменения в липидном и углеводном обмене только на фоне диеты без введения аналогичных препаратов.

Другие авторы для индуцирования метаболических нарушений в течение 6 нед назначали крысам высококалорийную диету, включающую «жир свиной (15% по массе), манную кашу на молоке (30%), муку пшеничную и белый хлеб (15%), сахарный песок (5%), животные жиры (маргарин с гидрогенизированными жирами, майонез, сыр) (25%), стандартный сухой корм ООО «Лабораторкорм» (10%). В качестве питья животные получали 10% р-р глюкозы» [18]. По результатам исследования наблюдалось повышение концентрации ХС, ЛПНП, ТГ и снижение уровня ЛПВП. Но не исследовались показатели углеводного обмена. Тем не менее такое кормление животных пищей, обогащенной жирами и углеводами, может быть использовано для моделирования метаболического синдрома.

Клиническая значимость результатов

В ранее проведенных исследованиях либо по моделированию симптомов метаболического синдрома, либо по изучению нарушений в углеводном и липидном метаболизме авторы ограничивались одним типом диеты и обменных нарушений. Задача нашей работы заключалась в создании диет на основе фруктозы и жира, сравнительном анализе полученных результатов, формировании целостного представления в плане возможного последующего моделирования метаболического синдрома и дальнейшего изучения различного рода патологий на его основе.

Ограничения исследования

Ограничения при обосновании исследования могут быть связаны с вероятностью несоответствия теоретических размышлений практическим выводам.

Ограничения в условиях проведения эксперимента

Поскольку не было возможности содержать крыс по 1 особи в клетке, могли возникнуть ограничения в потреблении корма животными в течение дня. Помимо этого, индивидуальные особенности крыс в плане выбора еды, объема питания, обменных процессов привнесли некоторые погрешности в исследование. Условия декапитации животных, забора крови, качество получения сыворотки для исследования могли быть причиной смещения результатов.

Указанные смещения ограничения могли повлиять на результаты только с позиции их статистической значимости, динамика изменений осталась бы прежней.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется исследование метаболизма других соединений, в частности, неколлагеновых белков соединительной ткани на фоне высокожировой и фруктозообогащенной диеты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диета как с повышенным содержанием животного жира, так и фруктозы, которая повсеместно используется как источник простых углеводов, приводит к метаболическим изменениям в липидном и углеводном обмене. При этом корм с высоким содержанием жира в большей степени вызывает увеличение показателей липидного, а обогащенный фруктозой — углеводного обмена. Полученные результаты могут послужить поводом внесения коррективов в рацион питания в сторону ограничения употребления высококалорийных продуктов в отдельных случаях.

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. Гилева О.Г. — вклад автора по критерию 1, по критерию 2; Бутолин Е.Г. — вклад автора по критерию 1, по критерию 2; Терещенко М.В. — вклад автора по критерию 1; Иванов В.Г. — вклад автора по критерию 1. 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. Мисникова И.В. Нарушение углеводного обмена в рамках метаболического синдрома: диагностика и лечение // *Поликлиника*. — 2016. — №2. — С.17-20. [Misnikova IV. Disorders of carbohydrate metabolism within the metabolic syndrome: diagnosis and treatment. *Poliklinika*. 2016; 2:17-20. (In Russ.)].
2. Карповец Т.П., Конопельнюк В.В., Галенова Т.И., и др. Высококалорийная диета как фактор развития преддиабета у крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2013. — Т. 156. — №11. — С. 582-585. [Karpovets TP, Konopelnyuk VV, Galenova TI, et al. High-calorie diet as a factor in the development of prediabetes in rats. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2013; 156(11):582-585. (In Russ.)].
3. Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., и др. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений // *Медицинский академический журнал*. — 2011. — Т. 11. — №3. — С. 23-27. [Reshetnyak MV, Khirmanov VN, Zybina NN, et al. Model of metabolic syndrome caused by fructose feeding: pathogenetic relationships of metabolic disorders. // *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2011; 11(3):23-27. (In Russ.)].
4. Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(3):485-501. doi: <https://doi.org/10.1677/jme.1.01909>
5. Hsu C-L, Wu C-H, Huang S-L, Yen G-C. Phenolic Compounds Rutin and o-Coumaric Acid Ameliorate Obesity Induced by High-Fat Diet in Rats. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(2):425-431. doi: <https://doi.org/10.1021/jf802715t>
6. Гилева О.Г. Биохимические маркеры повреждения печени при фруктозоиндуцированной диете у крыс // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. — 2020. — Т. 9. — №23. — С. 53-58. [Gileva OG. Biochemical markers of liver damage with a fructose-induced diet in rats. *Probl Biol Med Pharm Chem*. 2020; 23(9):53-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-09-08>
7. Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, et al. Rats Fed Fructose-Enriched Diets Have Characteristics of Nonalcoholic Hepatic Steatosis. *The Journal of Nutrition*. 2009; 139:2067-2071. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.109.105858>
8. Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство. В 2-х томах. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Dolgov VV. *Clinical laboratory diagnostics: National guidelines*. In 2 volumes. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)].
9. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism. *Nutrients*. 2017; 9(2):181. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9020181>
10. Драпкина О.М. Галектин-3 — биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — Т. 125. — №9. — С. 96-100. [Drapkina OM. Galectin-3 is a biomarker of fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2015; 125(9):96-100. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-96-102>
11. Павлова З.Ш. Биохимические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени под воздействием фруктозы // *Технологии живых систем*. — 2018. — №4. — С.18-27. [Pavlova ZSh. Biochemical mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease under the influence of fructose. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2018; 4:18-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18127/j20700997-201804-02>

12. Лещенко Д.В. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома // *Верхневолжский медицинский журнал*. — 2015. — №2. — С. 34-39. [Leshchenko DV. Diet-induced animal models of metabolic syndrome. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 2:34-39. (In Russ.)].
13. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*. 1987; 10(5):512-516. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.10.5.512>
14. Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Модель метаболического синдрома, вызванная кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений // *Медицинский академический журнал*. — 2011. — Т. 11. — № 3. — С. 23-27. [Reshetnyak MV, Khirmanov VN, Zyбина NN. Fructose-induced metabolic syndrome model: pathogenetic relationships of metabolic disorders. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2011; 11(3):23-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/MAJ11323-27>
15. de Castro UGM, dos Santos Rasas, Silva ME, et al. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats. *Lipids Health Dis*. 2013; 12(1):136. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-136>
16. Кайдаш О.А., Иванов В.В., Венгеровский А.И., и др. Экспериментальная модель сахарного диабета 2-го типа у крыс, вызванная диетой с высоким содержанием жиров и стрептозотоцином в низкой дозе // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 41-47. [Kaydash OA, Ivanov VV, Vengerovsky AI, et al. An experimental model of type 2 diabetes mellitus in rats induced by a diet high in fat and low dose streptozotocin. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19(2):41-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-41-47>
17. Скалецкая Г.Н., Скалецкий Н.Н., Волкова Е.А., Севастьянов В.И. Стрептозотоциновая модель стабильного сахарного диабета // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2018. — Т. 20. — №4. — С. 83-88. [Skaletskaya GN, Skaletskiy NN, Volkova EA, Sevastyanov VI. Streptozotocin model of stable diabetes mellitus. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20(4):83-88. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-83-88>
18. Оберган Т.Ю., Ляпина М.Г., Григорьева М.Е., Ляпина Л.А. Особенности фармакодинамики глипролиновых пептидов по параметрам жирового обмена и тромбоэластограммы на фоне развития метаболического синдрома у крыс // *Биомедицина*. — 2019. — Т. 15. — №4. — С. 58-66. [Obergan TYu, Lyapina MG, Grigorieva ME, Lyapina LA. Features of the pharmacodynamics of glyproline peptides in terms of the parameters of fat metabolism and thromboelastogram against the background of the development of metabolic syndrome in rats. *Biomedicina*. 2019, 15(4):58-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-4-58-66>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Гилева Ольга Георгиевна [Olga G. Gileva]**; адрес: Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281 [address: 281 Kommunarov street, 426034 Izhevsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0985-1878>; e-mail: 81www@mail.ru

Бутолин Евгений Германович, д.м.н., профессор [Evgeniy G. Butolin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3312-4689>; e-mail: butoline@mail.ru

Терещенко Мария Васильевна [Maria V. Tereshchenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6701-1095>;

e-mail: tereshenkomaria@rambler.ru

Иванов Вадим Геннадьевич, к.м.н. [Vadim G. Ivanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2194-0571>;

e-mail: vitahelp@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Иванов В.Г. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у крыс в зависимости от вида высококалорийного питания // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 47-52. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12712>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gileva OG, Butolin EG, Tereshchenko MV, Ivanov VG. Evaluation of indicators of carbohydrate and lipid metabolism in rats depending on the type of high-calorie diet. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):47-52. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12712>

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК С РАЗЛИЧНЫМ КОМПОНЕНТНЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА, ДВИГАТЕЛЬНЫМ И ПИЩЕВЫМ ПОВЕДЕНИЕМ



© О.В. Филатова*, Е.В. Куцева, И.Ю. Воронина

Алтайский государственный университет, Барнаул, Россия

Обоснование. Несмотря на значительное количество работ, посвященных исследованию основных закономерностей регуляции ритма сердца (РС) у лиц в зависимости от величины массы тела, остается ряд невыясненных и даже противоречивых моментов, существенно влияющих на представления о характере самого этого процесса. В частности, нарушение вариабельности РС у больных с метаболическим синдромом характеризуется ослаблением влияния как парасимпатического, так и симпатического отделов автономной нервной системы. Работы, посвященные особенностям вариабельности ритма сердца у молодых людей, ассоциированным с массой тела, немногочисленны.

Цель. Изучить особенности вариабельности ритма сердца у юношей и девушек с различным компонентным составом тела, двигательным и пищевым поведением.

Методы. Проведено одномоментное открытое неконтролируемое нерандомизированное исследование вариабельности РС у юношей и девушек с различным количеством жировой массы тела (ЖМТ) на базе центра оздоровительного питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет». Были исследованы вариабельность РС, статус фактического питания и коэффициент физической активности (КФА) в группах лиц с различным количеством ЖМТ.

Результаты. Были обследованы 168 человек (85 юношей и 83 девушки). Обследованные относились к юношескому возрастному периоду (юноши от 17 лет до 21 года, девушки от 16 до 20 лет). Обследованные нами юноши и девушки имели различное количество ЖМТ%. Вариабельность РС, статус фактического питания и КФА были исследованы у 44 человек с пониженным, 71 человека со средним, 53 человек с повышенным количеством ЖМТ. В группе с повышенным количеством ЖМТ у лиц обоего пола наблюдается статистически значимое у лиц обоего пола возрастание относительной (HF%) и абсолютной (HF, мс²) (у девушек) мощности колебаний высокочастотной составляющей кардиоритма. Среднее значение КФА в группе с пониженным количеством ЖМТ у юношей составило $1,52 \pm 0,037$, у девушек — $1,44 \pm 0,099$. Среднее значение КФА в группе со средним количеством ЖМТ у юношей составило $1,44 \pm 0,029$, у девушек — $1,42 \pm 0,095$. Среднее значение КФА в группе с повышенным количеством ЖМТ у юношей составило 1,23 (Q_{25-75} 1,20–1,70), у девушек — $1,26 \pm 0,33$. У представителей группы с повышенным количеством ЖМТ выше показатель энергетической ценности (ЭЦ) суточного рациона. У юношей более высокая ЭЦ достигалась за счет повышенного потребления жиров, углеводов. Более высокая ЭЦ суточного рациона девушек 3-й группы достигнута за счет белков, жиров, углеводов.

Заключение. Результаты изучения вариабельности РС показали, что двигательное и пищевое поведение оказывает влияние на состояние сердечной деятельности у юношей и девушек — при повышении количества ЖМТ у лиц с максимальной ЭЦ суточного рациона питания и минимальным уровнем двигательной активности в регуляции РС преобладает парасимпатический отдел автономной нервной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность ритма сердца (РС); биоимпедансометрия; жировая масса тела; основной обмен; коэффициент физической активности; энергетическая ценность суточного рациона.

THE PECULIARITIES OF THE HEART RATE REGULATION IN BOYS AND GIRLS WITH DIFFERENT BODY COMPOSITION, MOTOR AND EATING BEHAVIOR

© Olga V. Filatova*, Elena V. Kutseva, Inna Yu. Voronina

Altai State University, Barnaul, Russia

BACKGROUND: There are a lot of works devoted to the study of the main regularities of the heart rate (HR) control in individuals depending on the body weight. Still, there are some unclear and even controversial issues that significantly influence the notion of this process itself. Particularly, impaired HR variability in patients with the cardiometabolic syndrome is characterized by the weakening of the impact of both parasympathetic and sympathetic branches of the autonomic nervous system. The works devoted to the heart rate variability features in young people associated with the body weight are scarce.

AIM: To study the peculiarities of the heart rate variability in boys and girls with different body composition, motor and eating behavior.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional, open, single-arm, non-randomized study of the HR variability in adolescents with different body fat mass (BFM) was carried out on the basis of the Center for Healthy Nutrition of Altai State University. The HR variability, nutritional status and physical activity index (PHAI) were studied in the groups of individuals with different body fat mass.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: We examined 168 people (85 boys and 83 girls). The surveyed belonged to the adolescent age period (boys from 17 to 21 years old, girls from 16 to 20 years old). The boys and girls examined by us had a different amount of BFM %. The HR variability, nutritional status and physical activity index were studied in 44 people with the low BFM, 71 people with the average BFM, 53 people with the increased BFM. In both sexes, the group with the increased BFM features an increase in the absolute (HF, ms²) and relative (HF%) oscillation power of the heart rate high-frequency component. The average value of the physical activity index in the group with the reduced BFM equals 1.52 ± 0.037 in boys, and 1.44 ± 0.099 in girls. The average value of the physical activity index in the group with the average BFM is 1.44 ± 0.029 and 1.42 ± 0.095 in boys and in girls respectively. The average value of the physical activity index in the group with the increased BFM is 1.23 (Q_{25–75} 1.20–1.70) in boys, and 1.26 ± 0.33 in girls. The representatives of the group with the increased BFM have a higher caloric value (CV) of the daily intake. In young men, a higher CV was achieved due to increased consumption of fats and carbohydrates. In the girls of the third group, a higher CV of the daily intake was gained due to proteins, fats, carbohydrates.

CONCLUSION: The results of the HR variability showed that the motor and eating behavior affect the state of the cardiac function in both boys and girls. An increase in the body fat mass in the individuals with a maximum CV of the daily intake and a minimum level of motor activity is associated with the prevalence of the parasympathetic branch of the autonomic nervous system in the heart rate control.

KEYWORDS: heart rate variability; bioimpedansometry; body fat mass; basal metabolic rate; physical activity index; caloric value of the daily intake.

ОБОСНОВАНИЕ

Современные условия жизни с низкой физической активностью и высокой доступностью пищи и ее большой энергетической ценностью привели к эпидемическому росту распространенности ожирения [1]. Ожирение в юношеском возрасте является фактором, обуславливающим более высокую вероятность ожирения, преждевременной смерти и инвалидности во взрослой жизни. Изучение вариабельности ритма сердца (РС) позволяет выявить влияние центральных регуляторных механизмов и автономных контуров управления функциями сердечно-сосудистой системы, реализуемых симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы [2]. По данным литературы показано, что у подавляющего большинства людей причины избыточной массы тела и ожирения лежат в особенностях пищевого поведения и стиля жизни [3]. Статус фактического питания лиц юношеского возраста достаточно освещен в современной литературе [3, 4]. В настоящее время активно изучается влияние двигательного режима на состояние сердечно-сосудистой системы и ее регуляторных механизмов [2, 5–7]. Несмотря на значительное количество работ [8–13], посвященных исследованию основных закономерностей регуляции РС у лиц в зависимости от величины массы тела, остается ряд невыясненных и даже противоречивых моментов, существенно влияющих на представления о характере самого этого процесса. Вегетативная дисфункция выявляется у 70–86% подростков с ожирением и в зависимости от клинических проявлений бывает по типу симпатикотонии либо ваготонии [12]. Учитывая многочисленные исследования, подтверждающие дисфункцию автономной нервной системы (АНС) при многих заболеваниях, а также значимость донозологической диагностики вегетативных нарушений у молодых людей с ожирением, представляется актуальным выявление измененных показателей вариабельности РС в качестве мишеней для превентивных немедикаментозных воздействий в клинической практике [8]. Предупреждение заболеваний, включая адекватную физическую активность, ассоциированных с метаболическими и системными нарушениями, такими как избыточная масса тела и ожирение, является очевидным показанием к мониторингу вариабельности РС [8].

ЦЕЛЬ

Изучить особенности вариабельности РС у юношей и девушек с различным компонентным составом тела, двигательным и пищевым поведением.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе центра оздоровительного питания Алтайского государственного университета г. Барнаула.

Время исследования. Набор участников исследования проводился в период с сентября по ноябрь 2019 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция.

Критерии включения: возраст от 17 до 21 года.

Критерии исключения: не применялись.

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

Использовалась простая случайная выборка.

Дизайн исследования

Одноцентровое экспериментальное одномоментное одновыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства

В рамках исследования проводились антропометрия, электрокардиография, оценка фактического питания, компонентного состава тела.

Методы

Антропометрические исследования включали измерение длины тела (ДТ), массы тела (МТ). Массо-ростовые отношения оценивались посредством использования индекса массы тела (ИМТ или индекс Кетле-II), рассчитанного по формуле: $ИМТ = МТ (кг) / ДТ (м)^2$ с помощью компьютерной программы BO3 AnthroPlus v 1.0.4 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).

Компонентный состав тела выявляли при помощи аппарата для биоимпедансометрии ABC-01 «Медасс», позволявшего определять жировую массу (ЖМТ), тощую безжировую массу, активную клеточную массу, массу скелетной мускулатуры, общее количество жидкости в организме, внеклеточную жидкость, основной обмен (ОО), удельный ОО [15]. Биоэлектрический импедансный анализ основан на физической способности свободных от жира тканей проводить электрический ток. Сопротивление тканей электрическому току прямо соотносится с содержанием в них жидкости — высокогидрированная свободная от жира масса является хорошим проводником, в то время как плохо гидрированная жировая ткань является хорошим изолятором. Под жировой массой тела понимается масса всех липидов в организме (общая ЖМТ). Ранее была показана высокая корреляция оценок ЖМТ и ОО с результатами применения эталонных методов (рентгеновской денситометрии и непрямой калориметрии): коэффициент детерминации r^2 составил 0,94 для ЖМТ и 0,82 для величины ОО [14, 15]. Классификацию ЖМТ проводили по центильным таблицам для соответствующего пола и возраста [17].

Оценку фактического питания методом частотного анализа проводили с помощью компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», версия 1.2.4 (ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2006 гг.), которая позволяет также определить коэффициент физической активности.

Компьютерная программа «Анализ состояния питания человека» используется для сбора, обработки, анализа данных о потреблении пищи индивидуумом. Исследование ведется с помощью специального атласа пищевых продуктов, введенного в качестве иллюстративного материала в программу. Краткое описание методики работы:

1. заполняется анкета 1, осуществляется введение анкетных данных, антропометрических показателей (вес, рост, окружность талии, обхват бедер). В дальнейшем программа осуществляет расчет ОО, индекса массы тела;
2. заполняется анкета 2, касающаяся физической активности: 2а рабочий день, 2б оставшееся от работы время в будний день, включая ночной сон, 2в физическая активность и выходные дни;
3. заполняется анкета 3, учитывающая частоту и количество потребления пищи за истекший месяц, на основе слов пациента.

Таким образом, мы получаем оценку статуса фактического питания и физической активности человека за истекший месяц по параметрам степени физической активности, их распределению в течение рабочего дня, выходных, отдыха, с учетом ночного сна.

Энергетическая потребность и потребность в питательных веществах обусловлены физической активностью, которую интерпретирует коэффициент физической активности (КФА). Значение КФА 1,4 соответствует I группе ФА (очень низкая физическая активность, работники преимущественно умственного труда). Величина КФА 1,6 соответствует II группе физической активности (низкая физическая активность, работники, занятые легким трудом) [17].

С учетом показателей основного обмена, полученных методом биоимпедансометрии, рассчитали суточную потребность обследованных в калориях (СПК), которую определяли по формуле:

$$\text{СПК} = \text{ОО} \times \text{КФА}.$$

Электрокардиографическое исследование проводилось с использованием электрокардиографа «Полли-спектр-8\EX» с применением программного обеспечения фирмы «Нейрософт» (г. Иваново, РФ). В состоянии покоя регистрировали кардиоритмограмму на коротких 5-минутных промежутках в положении пациента лежа на спине, при спокойном дыхании и отсутствии воздействия внешних раздражителей. Регистрировались РС, частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин). Определяли временные показатели: SDNN — среднеквадратичное отклонение интервалов R-R, RMSSD — среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий; pNN50% — долю смежных интервалов, отличающихся более чем на 50 мс. При спектральном анализе оценивали VLF — мощность волн в диапазоне очень низких частот, LF — мощность волн в диапазоне низких частот, HF — мощность волн в диапазоне высоких частот, TP — общую мощность спектра. Проводился анализ с вычислением спектра мощности колебаний в трех частотных диапазонах: 0,004–0,08 Гц (VLF); 0,09–0,16 Гц (LF); 0,17–0,5 Гц (HF).

Основной исход исследования

Показатели вариабельности РС у юношей и девушек с различным количеством ЖМТ.

Дополнительные исходы исследования

Статус фактического питания и уровень физической активности юношей и девушек.

Анализ в подгруппах

Группу 1 составили юноши и девушки с пониженной ЖМТ (содержание жира в организме ниже 25-го центиля); группу 2 — юноши и девушки с нормальной ЖМТ (содержание жира в организме от 25-го до 75-го центиля), группу 3 — юноши и девушки с повышенной ЖМТ (содержание жира в организме выше 75-го центиля).

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФБГОУ ВО «Алтайский государственный университет» (№ 6 от 20.01.2021 г). От всех участников обследования было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка данных проведена с использованием программного продукта SPSS 21.0. Принято, что показатели вариабельности РС имеют лог-нормальное распределение [18], поэтому все они анализируются с применением непараметрических критериев. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me), интерквартильного интервала (Q_{25-75}). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий множественного сравнения Крускала–Уоллиса [19]. Выборки данных проверяли на нормальность распределения, для чего был использован критерий Шапиро–Уилка при уровне значимости $p > 0,05$. Для сравнения трех независимых групп с распределением признаков, соответствующих нормальному типу, использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия значений исследуемых параметров считали статистически значимыми при 95% пороге

вероятности ($p < 0,05$), на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$) [20]. Для определения статистической значимости различий между долями использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Были обследованы 168 человек (85 юношей и 83 девушки). Обследованные относились к юношескому возрастному периоду (юноши от 17 лет до 21 года, девушки от 16 до 20 лет) в соответствии со «Схемой возрастной периодизации онтогенеза человека», принятой на VII Все-

союзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965). Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. Обследованные нами юноши и девушки имели различное количество ЖМТ%.

Основные результаты исследования

Показатели вариабельности РС представлены в табл. 2 и 3. Показатель RMSSD отражает вклад парасимпатического отдела в регуляцию сердечной деятельности [21], у девушек группы 3 он выше на статистически значимом уровне (табл. 2). Анализ rNN50% показал, что активность автономного контура регуляции оказалась наиболее выраженной у юношей группы 3.

Таблица 1. Характеристика обследованных лиц

Группы	Пол	N	Количество ЖМТ%	Референтные значения ЖМТ% [17]	ИМТ кг/м ²	Референтные значения ИМТ, кг/м ² (Программное обеспечение ВОЗAnthroPlus)	Возраст
1	М	20	10,0±0,50	Q ₂₅ 17 лет <13,74, 21 год <12,90	18,8±0,45	Q ₂₅ 17 лет <20 21 год <20,4	18,0±0,19
	Ж	24	18,0±0,77	Q ₂₅ 16 лет <21,10, 20 лет <21,70	19,3±0,47	Q ₂₅ 16 лет <19,3 20 лет <19,5	18,6±0,30
2	М	40	19,0±0,46	Q ₂₅₋₇₅ 17 лет 13,74–24,57, 21 год 12,90–23,76	19,5±0,85	Q ₂₅₋₇₅ 17 лет 20–23,8 21 год 20,5–24,3	18,3±0,30
	Ж	31	27,3±0,58	Q ₂₅₋₇₅ 16 лет 21,10–31,50, 20 лет 21,70–32,40	21,2±0,31	Q ₂₅₋₇₅ 16 лет 19,3–23,5 20 лет 19,5–23,7	18,8±0,18
3	М	25	29,1±1,06	Q ₇₅ 17 лет >24,57, 21 год >23,76	24,8±0,58	Q ₇₅ 17 лет >23,8 21 год >24,3	18,2±0,38
	Ж	28	37,6±0,97	Q ₇₅ 16 лет >31,50, 20 лет >32,40	25,6±0,73	Q ₇₅ 16 лет >23,5 20 лет >23,7	18,3±0,21

Примечание. группа 1 — пациенты с содержанием жира в организме ниже 25-го центиля; 2 — содержание жира в организме от 25-го до 75-го центиля; 3 — содержание жира в организме выше 75-го центиля.

Таблица 2. Временные показатели вариабельности ритма сердца у юношей с различным содержанием жира в организме

Показатели	Пол	Группы						p
		1 (N _м =20, N _ж =24)		2 (N _м =40, N _ж =31)		3 (N _м =25, N _ж =28)		
		Me	Q ₂₅₋₇₅	Me	Q ₂₅₋₇₅	Me	Q ₂₅₋₇₅	
ЧСС, уд/мин	М	75,1	66,7–87,8	65,4	60,5–76,5	66,7	59,9–75,3	P ₁₋₂ =0,069
	Ж	72,9	64,3–78,6	68,4	61,4–74,3	67,2	62,5–71,1	P ₁₋₃ =0,029
SDNN, мс	М	69,0	62,0–79,0	65,0	53,0–76,0	70,0	52,0–77,0	
	Ж	56,6	37,7–75,2	58,8	45,0–87,0	70,6	43,5–90,5	P ₁₋₃ =0,027
RMSSD, мс	М	64,0	55,0–79,0	58,0	45,0–73,0	66,0	45,0–87,0	
	Ж	55,3	35,5–82,5	62,0	41,0–92,0	75,5	35,0–93,0	P ₁₋₃ =0,030
pNN50, %	М	26,0	11,8–47,8	28,4	21,8–40,9	34,8	29,6–54,6	P ₂₋₃ =0,030
	Ж	26,4	3,27–48,8	36,0	16,0–60,4	36,7	13,4–58,1	
CV	М	9,3	7,3–10,1	7,3	6,2–8,9	7,0	6,23–9,62	
	Ж	6,8	5,0–8,5	6,6	5,9–10,2	7,7	5,1–10,8	

Примечание. Группы аналогично табл. 1. Результаты представлены в виде Me, Q₂₅₋₇₅.

Таблица 3. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у юношей и девушек с различным содержанием жира в организме

Показатели	Пол	Группы						p
		1 (N _м =20, N _ж =24)		2 (N _м =40, N _ж =31)		3 (N _м =25, N _ж =28)		
		Me	Q _{25–75}	Me	Q _{25–75}	Me	Q _{25–75}	
VLF, мс ²	М	1035,0	767,5–2546,5	1152,0	873,8–1528,3	1438,0	1056,0–1849,0	
	Ж	915,0	395,7–1377,2	1014,0	633,0–1827,0	1694,8	684,0–2317,5	
VLF%	М	33,4	26,8–47,7	32,0	24,3–37,6	28,3	17,9–33,5	
	Ж	29,3	19,7–35,1	31,3	20,2–42,3	36,1	23,2–50,9	
LF, мс ²	М	955,0	667,5–1500,5	858,0	639,0–1514,3	1366,0	719,5–2210,5	
	Ж	1215,6	278,2–2431,2	747,0	431,0–2058,0	1245,8	487,0–1500,5	
LF%	М	19,0	16,4–38,4	31,0	25,3–36,3	30,5	19,7–34,1	
	Ж	32,8	24,4–48,5	25,4	18,6–34,0	23,2	16,5–32,6	P _{1–2} =0,024 P _{1–3} =0,042
HF, мс ²	М	1304,0	744,0–2523,0	1482,0	955,3–2081,5	2402,0	1106,0–4544,5	P _{1–3} =0,099 P _{2–3} =0,055
	Ж	1506,4	341,7–2301,0	1239,0	705,0–2712,0	2581,7	435,5–2815,0	P _{1–3} =0,041 P _{2–3} =0,047
HF%	М	32,2	20,4–42,8	35,0	25,7–41,4	42,4	36,1–54,0	P _{1–2} =0,080 P _{1–3} =0,021 P _{2–3} =0,012
	Ж	37,1	20,8–46,3	35,9	27,6–52,9	48,3	23,9–56,4	P _{1–3} =0,047 P _{2–3} =0,009
TP, мс ²	М	5638,0	3393,5–6458,0	3644,0	2381,5–5292,0	5040,0	3138,0–8685,5	
	Ж	3374,7	1089,5–7379,2	3453,9	2075,0–6809,0	5778,7	1761,5–10239,5	P _{1–3} =0,011 P _{2–3} =0,015

Примечание. Группы аналогично табл. 1. Результаты представлены в виде Me, Q₂₅₋₇₅.

По результатам спектрального анализа вариабельности РС выявлены изменения частотных составляющих колебаний РС. В группе 1 у девушек обнаружено увеличение относительной спектральной мощности медленноволнового диапазона LF% в спектре РС на статистически значимом уровне (см. табл. 3).

При сравнении спектральных показателей вариабельности РС в группе 3 у лиц обоего пола наблюдается возрастание абсолютной (HF, мс²) и относительной (HF%) мощности колебаний высокочастотной составляющей кардиоритма, что свидетельствует об увеличении парасимпатического влияния на РС [21]. У девушек группы 3 статистически значимо выше общая мощность спектра TP (мс²) что также свидетельствует об усилении влияния парасимпатического отдела АНС на регуляцию РС [21].

Комплексная оценка показателей (согласно протоколу исследования) вариабельности РС показала, что в группе 3 выше процент лиц с преобладанием парасимпатических влияний на ритм сердца, хотя выявленные различия между группами не были статистически значимыми (табл. 4). Обращает на себя внимание тот факт, что в группах 2 и 3 от 2/3 до 4/5 обследованных — лица с преобладанием парасимпатических влияний на РС.

У 1/5 участников исследования наблюдался баланс симпатических и парасимпатических влияний на РС.

В группе 1 юношей и девушек у 4 человек наблюдалась симпатикотония. Результатом ослабления парасимпатического влияния в вариабельности РС в группе 1 у юношей является увеличение ЧСС на уровне статистической тенденции (p<0,1 [21]) по сравнению со группой 2, у девушек — на статистически значимом уровне по сравнению с группой 3 (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования

Далее был оценен статус фактического питания и уровень физической активности обследованных нами лиц.

Точное определение основного обмена (ОО) является одной из самых сложных задач физиологии. Тем не менее сопоставление измерений ОО методом биоимпедансометрии с результатами применения эталонного метода (непрямой калориметрии) показало высокую корреляцию, коэффициент детерминации r² составил 0,82 для величины ОО [15]. Из чего следует возможность применения метода биоимпедансометрии для определения величины ОО.

КФА зависит от образа жизни человека [17]. Среднее значение КФА у юношей составило 1,40±0,030, у девушек — 1,37±0,075, что в целом близко к I группе ФА (работники преимущественно умственного труда) (КФА 1,4). Однако наблюдались небольшие различия в группах,

хотя они не были статистически значимыми. Среднее значение КФА в группе 1 юношей составило $1,52 \pm 0,037$, в группе 2 — $1,44 \pm 0,029$, в группе 3 было минимальным — 1,23 (Q_{25-75} 1,20–1,70). Среднее значение КФА в группе 1 девушек составило $1,44 \pm 0,099$, в группе 2 — $1,42 \pm 0,095$, в группе 3 было минимальным — $1,26 \pm 0,33$. Результаты представлены в табл. 5.

У представителей группы 3 выше показатель энергетической ценности (ЭЦ) суточного рациона (у девушек — статистически значимо). Обращает на себя внимание, что ЭЦ у девушек групп 1 и 2 незначительно превышает СПК, у девушек третьей группы ЭЦ превышает СПК в 1,44 раза. У юношей всех групп ЭЦ превышает СПК (группа 1 — в 1,3 раза, группа 2 — в 1,7 раза, группа 3 — в 2,3 раза).

Таблица 4. Распределение (%) обследованных юношей и девушек в зависимости от влияния разных отделов вегетативной нервной системы на вариабельность ритма сердца

Симпатовагальный баланс	Пол	Группы		
		1 ($N_m=20, N_{ж}=24$)	2 ($N_m=40, N_{ж}=31$)	3 ($N_m=25, N_{ж}=28$)
Ваготония	М	60 (N=112)	70 (N=28)	80 (N=20)
	Ж	62 (N=15)	77 (N=24)	79 (N=23)
Уравновешенный	М	20 (N=4)	27 (N=11)	20 (N=5)
	Ж	21 (N=5)	13 (N=4)	21 (N=6)
Не определен	М	–	–	–
	Ж	–	10 (N=3)	–
Симпатикотония	М	20 (N=4)	3 (N=1)	–
	Ж	17 (N=4)	–	–

Примечание. Группы аналогично таблице 1.

Таблица 5. Энергетическая ценность и среднесуточное потребление пищевых веществ у юношей и девушек с различным содержанием жира в организме

Показатели	НФП	Пол	Группы						p
			1 (N _м =30, N _ж =30)		2 (N _м =30, N _ж =30)		3 (N _м =30, N _ж =30)		
			M/Me	SE/ Q _{25–75}	M	SE	M	SE	
Энергетическая ценность суточного рациона, ккал, фактическая	2000 ккал	М	3333,2	312,98	4414,3	852,46	5517,9	1139,38	P _{1–3} =0,091
		Ж	2074,6	209,8	2294,5	219,92	2833,6	88,89	P _{1–3} =0,006 P _{2–3} =0,036
Суточная потребность в калориях		М	2583,6	28,59	2553,6	37,76	2362,2	43,07	
		Ж	2169,6	41,37	2107,6	23,05	1972,6	36,41	
Белок, г	61 г	М	121,9	18,01	371,9	156,62	249,2	34,26	
		Ж	73,9	8,08	66,1	6,29	87,9	12,63	P _{2–3} =0,092
Общий жир, г	67 г	М	133,8	11,80	296,3	46,36	386,7	81,96	P _{1–2} =0,032 P _{1–3} =0,002
		Ж	93,7	11,28	110,5	12,63	141,4	9,74	P _{1–3} =0,006 P _{2–3} =0,052
Моно- и дисахара, г		М	182,9	27,85	254,8	34,72	398,2	74,81	P _{1–3} =0,003 P _{2–3} =0,034
		Ж	100,9	81,8–121,03	133,5	17,58	105,4	10,80	P _{1–3} =0,030 P _{2–3} =0,072
Добавленный сахар, г	50 г	М	109,1	23,75	156,3	23,49	170,9	42,35	
		Ж	45,0	21,70–67,46	75,4	11,49	59,8	7,69	
Крахмал, г		М	237,9	32,82	297,6	52,26	509,3	77,62	P _{1–3} =0,002 P _{2–3} =0,009
		Ж	98,6	9,77	109,4	12,96	114,6	11,91	
Общие углеводы, г	289 г	М	400,0	54,66	443,0	52,11	805,2	129,50	P _{1–3} =0,001 P _{2–3} =0,002
		Ж	219,7	28,94	242,9	23,91	282,4	13,33	P _{1–3} =0,061

Примечание. Группы аналогично табл. 1. Результаты представлены в виде М, SE, Ме, Q_{25-75} .

У юношей более высокая ЭЦ достигалась за счет повышенного потребления жиров, углеводов, в частности продуктов, содержащих крахмал, моно- и дисахара. Более высокая ЭЦ суточного рациона девушек группы 3 достигнута за счет белков, жиров, углеводов. Обращает на себя внимание то, что потребление белка и общего жира превышает нормы физиологического потребления во всех группах обследованных лиц (табл. 5).

Нежелательные явления

В данном исследовании отсутствовали нежелательные явления. Специалистами была обеспечена анонимность полученных данных в каждом отдельном случае.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Данное исследование выполнено в г. Барнауле, который является типичным для Сибири крупным индустриальным центром. Пользуясь статистическими данными «Состав населения по возрасту и полу по городским округам и муниципальным районам Алтайского края» на начало 2019 г. численность населения юношеского возраста мужского пола г. Барнаула составляет 13 925, женского пола — 13 931 человек [22]. Репрезентативной является выборка, составляющая 3% генеральной совокупности по полу и возрасту [23], что составило бы 418 человек обоего пола. Набор участников исследования проводился только в ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет». Были обследованы юноши и девушки, проживающие в различных районах Барнаула. Качественная репрезентативность выборки была достигнута путем обеспечения соответствия полового деления. Вышеизложенное позволяет экстраполировать полученные данные на целевую популяцию.

Резюме основного результата исследования

В регуляции РС у лиц с повышенным содержанием ЖМТ% преобладает парасимпатический отдел АНС, что интерпретируется рядом авторов как снижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы и адаптационно-компенсаторного потенциала механизмов автономной регуляции.

Обсуждение результатов

Принципиальным отличием данного исследования является использование относительного содержания общей ЖМТ в организме в качестве критерия нарушения массы тела.

Как видно из полученных нами данных, избыточная калорийность суточного рациона питания вкупе с низким уровнем двигательной активности приводит к увеличению абсолютной (кг) и относительной ЖМТ (%) юношей и девушек.

Образ жизни (двигательное и пищевое поведение) оказывает влияние на состояние сердечной деятельности у юношей и девушек. В вариабельности РС у лиц с повышенной ЖМТ% возрастает абсолютная (мс^2) и относительная (%) высокочастотная мощность спектра HF, у девушек также усиливается абсолютная мощность спектра TP (мс^2). К настоящему моменту сложилось устойчивое мнение о том, что высокочастотная HF [21] и общая

мощность спектра TP [21] в вариабельности РС отражает вклад парасимпатического отдела АНС в регуляцию РС.

Полученные нами данные противоречат результатам тех работ, в которых у лиц, страдающих ожирением, дисрегуляция АНС отражала более высокую активность симпатического отдела [9–11]. Столь противоречивые оценки влияния отделов АНС могут быть связаны с тем, что в интерпретации диапазона LF существуют разночтения: одни авторы связывают данный показатель с активностью симпатического звена автономной регуляции CP [24], при этом отношение LF/HF расценивается как «зеркало» автономного баланса. Другие авторы предполагают участие в формировании данного диапазона и вагусных влияний [25]. Экспериментальные и клинические данные последних лет свидетельствуют о том, что низкочастотный LF компонент вариабельности РС, скорее всего, отражает сложную смесь симпатических, парасимпатических и других неопознанных факторов [25]. По расчетам G. Billman и соавт. [25], в формирование мощности диапазона LF 50% вносит активность парасимпатической системы, 25% — симпатическая активность, 25% — другие факторы; мощность диапазона HF на 90% обусловлена активностью вагуса и на 10% — активностью симпатического нерва [25]. Соответственно, отношение LF/HF не может служить количественной мерой автономного баланса. В отечественной и зарубежной литературе авторы чаще всего используют показатели мощности диапазона LF и отношения LF/HF [8–11] при интерпретации данных.

Полученные нами данные частично согласуются с результатами В.В. Горбань и соавт. [8]. Ими было показано, что у юношей и девушек с избыточной массой тела вариабельность РС характеризовалась менее выраженной активностью парасимпатического отдела АНС. Однако далее оказалось, что вариабельность РС у молодых людей (юношей и девушек) с ожирением по сравнению с лицами с избыточной массой тела, обозначив своеобразный пикуэт, отразила более выраженную парасимпатическую активность. У женщин второго периода зрелого возраста [26] при увеличении ЖМТ% также наблюдалось усиление влияния парасимпатического отдела автономной нервной системы в регуляции ритма сердца.

Полученные нами данные могут быть интерпретированы с точки зрения влияния физической активности на регуляторные механизмы сердечно-сосудистой системы. В ряде работ [5–7] показано преобладание парасимпатической регуляции РС у лиц с низкой двигательной активностью, что согласуется с нашими данными — в группе лиц с минимальным КФА показано преобладание парасимпатического отдела АНС в регуляции РС. О.Н. Московченко и соавт. [6] было показано, что для студентов с парасимпатикотоническим типом регуляции РС характерно снижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы и адаптационно-компенсаторного потенциала механизмов автономной регуляции. Ими также было показано, что молодые люди с эйтоническим типом регуляции имеют высокие функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и адаптационно-компенсаторные возможности механизмов вегетативной регуляции.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что реакцией со стороны

сердечно-сосудистой системы на умеренное повышение абсолютной и относительной ЖМТ было усиление парасимпатических влияний на РС.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является неравночисленность выборок лиц с различным количеством ЖМТ. При увеличении объема выборки группы результаты исследования могут быть уточнены. При интерпретации данных использованы результаты исследования G. Billman и соавт., показавших, что отношение LF/HF не может служить количественной мерой симпатовагального баланса [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях было показано, что ожирение во многих случаях сопровождается более высокой активностью симпатического отдела АНС в регуляции РС. В настоящее время особое внимание уделяют донозологической диагностике вегетативных нарушений у молодых людей с ожирением с целью выявления измененных показателей вариабельности РС в качестве мишеней для превентивных немедикаментозных воздействий. В работе показано, что при повышении количества ЖМТ у лиц с максимальной ЭЦ суточного рациона питания и минимальным уровнем двигательной активности в регуляции РС преобладает парасимпатический отдел АНС. В ряде работ этот факт интерпретируется как снижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы и адап-

тационно-компенсаторного потенциала механизмов автономной регуляции. Следовательно, необходимо сделать акцент на раннем изменении образа жизни, чтобы предотвратить прогрессирование надвигающихся изменений сердечно-сосудистого статуса у этих молодых людей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 19-313-90001) «Гигиеническая оценка пищевого поведения молодежи промышленного центра Западной Сибири».

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

Участие авторов. Филатова О.В. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных результатов, переработка первого варианта статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи; Куцева Е.В. — получение, статистический анализ данных; анализ и интерпретация данных, подготовка первого варианта статьи; Воронина И.Ю. — концепция и дизайн исследования, организация исследования, редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и 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 исследования вариабельности РС директору ЦМИТ «Эврика» Томиловой И.Н.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Galgani J, Ravussin E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation // *Int. Obes. (Lond)*. 2008;32:S109-S119. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.246>
- Горелик В.В., Беляев В.С., Филиппова С.Н., Чумаков Б.Н. Особенности психофизиологической адаптации учащихся 11–16 лет к учебным и физическим нагрузкам, детерминированные типами их вегетативной регуляции // *Человек. Спорт. Медицина*. — 2018. — Т. 18. — №1. — С. 20-32. [Gorelik VV, Belyaev VS, Filippova SN, Chumakov BN. Peculiarities of psychophysiological adaptation of 11–16 year old students to educational and physical loads, determined by the types of their vegetative regulation. *Man. Sport. Medicine*. 2018;18(1):20-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14529/hsm180102>
- Ларина Н.Г. Особенности пищевого поведения, образа жизни и психологического статуса у подростков с ожирением и вегетативной дисфункцией // *Вестник Новгородского государственного университета*. — 2017. — №8. — С. 58-60. [Larina NG. Features of eating behavior, lifestyle and psychological status in adolescents with obesity and autonomic dysfunction. *Novgorod State University Bulletin*. 2017;8:58-60. (In Russ.)].
- Сетко А.Г., Булычева Е.В., Сетко Н.П., Носова Е.И. Гигиеническая оценка фактического питания студентов медицинского вуза и факторов, его формирующих // *Оренбургский медицинский вестник*. — 2019. — Т. 2. — №26. — С. 57-63. [Setko AG, Bulycheva EV, Setko NP, Nosova EI. Hygienic assessment of the actual nutrition of students of a medical university and the factors that form it. *Orenburg Medical Bulletin*. 2019;2(26):57-63. (In Russ.)].
- Кудря О.Н., Фадеева А.Ю. Влияние повышенного двигательного режима на состояние сердечно-сосудистой системы и ее регуляторных механизмов у детей 11–16 лет // *Физическое воспитание и спортивная тренировка*. — 2021. — Т. 36. — № 2. — С. 105-114. [Kudrya ON, Fadeeva AYU. Influence of increased motor regime on the state of the cardiovascular system and its regulatory mechanisms in children 11–16 years old. *Physical education and sports training*. 2021;36(2):105-114. (In Russ.)].
- Московченко О.Н., Захарова Л.В., Третьякова Н.В., и др. Использование аппаратно-программного комплекса для индивидуализации физкультурно-оздоровительной и спортивной деятельности студентов // *Образование и наука*. — 2019. — Т. 21. — №1. — С. 124-149. [Moskovchenko ON, Zakharova LV, Tretyakova NV, et al. The use of a hardware-software complex for the individualization of physical culture, health-improving and sports activities of students. *Education and Science*. 2019;21(1):124-149. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17853/1994-5639-2019-1-124-149>
- Сабирьянов А.Р., Сабирьянова Е.С., Брагин А.В., и др. Ортостатическая устойчивость системы кровообращения и уровней ее регуляции у девочек с различным уровнем двигательной активности // *Человек. Спорт. Медицина*. — 2019. — Т. 19. — № 1. — С. 50-56. [Sabiryanov AR, Sabiryanova ES, Bragin AV, et al. Orthostatic stability of the circulatory system and levels of its regulation in girls with different levels of motor activity. *Man. Sport. Medicine*. 2019;19(1):50-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14529/hsm190107>
- Горбань В.В., Меньших В.С., Горбань Е.В. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца в зависимости от композитного состава тела у лиц молодого возраста // *Южно-российский журнал терапевтической практики*. — 2021. — Т. 2. — № 1. — С. 76-82. [Gorban VV, Menshikh VS, Gorban EV. Features of autonomic regulation of heart rate depending on the composition of the body in young people. *South Russian journal of therapeutic practice*. 2021;2(1):76-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-76-82>
- Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, et al. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration — a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:57-64. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S123935>

10. Jaruchart T. Autonomic nervous system activity and heart rate variability in obesity. *Journal of Sports Science and Health*. 2020;21(2):177-194.
11. Triggiani AI, Valenzano A, Trimigno V, et al. Heart rate variability reduction is related to a high amount of visceral adiposity in healthy young women. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223058. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223058>.
12. Алексеева Ю.А., Жуков С.В., Королюк Е.Г., Федотова Т.А. Роль внутрисемейных микросоциальных факторов в формировании синдрома вегетативной дистонии в подростковом возрасте // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2004. — № 4. — С. 136-137. [Alekseeva YuA, Zhukov SV, Korolyuk EG, Fedotova TA. The role of intrafamilial microsocial factors in the formation of vegetative dystonia syndrome in adolescence. *Bulletin of new medical technologies*. 2004;4:136-137. (In Russ.)].
13. Горбань В.В., Черноглазов К.С. Особенности вариабельности ритма сердца у молодых людей, ассоциированные с массой тела // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2015. — №4. — С. 63-70. [Gorban VV, Chernoglazov KS. Features of heart rate variability in young people associated with body weight. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015;4:63-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2015-4-63-68>
14. Васильев А.В., Хрущева Ю.В., Попова Ю.П., и др. Одночастотный метод биоимпедансного анализа состава тела у больных с сердечно-сосудистой патологией — новые методические подходы. В кн.: Сб. тр. науч.-практ. конф. «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». — М.; 2005. — С. 152-159. [Vasiliev AV, Khrushcheva YuV, Popova YuP, et al. Single-frequency method of bioimpedance analysis of body composition in patients with cardiovascular pathology — new methodological approaches. In: Coll. tr. scientific-practical conf. «Diagnostics and treatment of disorders of regulation of the cardiovascular system». Moscow: 2009. P. 152-159. (In Russ.)].
15. Хрущева Ю.В., Зубенко А.Д., Чедия Е.С., и др. Верификация и описание возрастной изменчивости биоимпедансных оценок основного обмена. В кн.: Сб. тр. науч.-практ. конф. «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». — М.; 2009. — С. 353-357. [Khrushcheva YuV, Zubenko AD, Chediya ES, et al. Verification and description of age-related variability of bioimpedance estimates of basal metabolic rate. In: Coll. tr. scientific-practical conf. «Diagnostics and treatment of disorders of regulation of the cardiovascular system». Moscow: 2005. P. 353-357. (In Russ.)].
16. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИОЦНИИОИЗ; 2014. [Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, et al. *Bioimpedance study of the body composition of the population of Russia*. Moscow: RIOTSNIIIOIZ; 2014. (In Russ.)].
17. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации [Интернет]. [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendations [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 27.10.2020.
18. Kuo TBJ, Lin T, Yang CCH, et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*. 1999;6(2):2233-2239. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.6.h2233>
19. Наследов А.Д. *SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках*, 2-е изд. — СПб.: Питер; 2007. — 416 с. [Nasledov AD. *SPSS Computer Data Analysis in Psychology and Social Sciences*, 2nd ed. Saint Petersburg: Peter; 2007. 416 p. (In Russ.)].
20. Кулаичев А.П. *Методы и средства комплексного анализа данных*. — М.: Форум; 2006. [Kulaichev AP. *Methods and means of complex data analysis*. Moscow: Forum; 2006. (In Russ.)].
21. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996;5:1043-1065. doi: <https://doi.org/10.1161/02FHE2%80%8B01.CIR.93.5.1043>
22. Состав населения по возрасту и полу по городским округам и муниципальным районам Алтайского края. Стат. Бюллетень. — Барнаул: Управление Федеральной службы государственной статистики по Алтайскому краю и Республике Алтай; 2018. — 184 с. [Composition of the population by age and sex by urban districts and municipal districts of the Altai Territory: Statistical Bulletin. Barnaul: Department of the Federal State Statistics Service for the Altai Territory and the Altai Republic; 2018. 184 p. (In Russ.)].
23. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях*. — М.: Гэотар Медицина; 2000. — 160 с. [Sergienko VI, Bondareva IB. *Mathematical statistics in clinical research*. Moscow: Geotar Medicine; 2000. 160 p. (In Russ.)].
24. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *CircRes*. 1986;59(2):178-193. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.59.2.178>
25. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front. Physiol*. 2013;4:26. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>
26. Филатова О.В., Половинкин С.С., Томилова И.Н., и др. Особенности вариабельности ритма сердца у женщин второго периода зрелого возраста, ассоциированные с массой тела // *Физиология человека*. — 2019. — Т. 45. — №3. — С. 70-78. [Filatova OV, Polovinkin SS, Tomilova IN, et al. Features of heart rate variability in women of the second period of adulthood, associated with bodyweight. *Human physiology*. 2019;45(3):70-78. (In Russ.)]. doi: <http://doi.org/10.1134/S0131164619030044>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Филатова Ольга Викторовна**, д.б.н., профессор [Olga V. Filatova, PhD in biology, Professor]; адрес: Россия, 656049, Барнаул, пр. Ленина, д. 61 [address: 61 Lenin Avenue, 656049 Barnaul, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-5866>; Scopus Author ID: 36785055000; eLibrary SPIN: 1979-2220; e-mail: ol-fil@mail.ru

Куцева Елена Владимировна, аспирант [Elena V. Kutseva, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3843-793X>; eLibrary SPIN: 6855-9583; e-mail: kucevaev@mail.ru

Воронина Инна Юрьевна, к.б.н. [Inna Yu. Voronina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0156-1198>; eLibrary SPIN: 5495-6389; e-mail: s19v@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Филатова О.В., Куцева Е.В., Воронина И.Ю. Особенности регуляции ритма сердца у юношей и девушек с различным компонентным составом тела, двигательным и пищевым поведением // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 53-61. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12713>

TO CITE THIS ARTICLE:

Filatova OV, Kutseva EV, Voronina IYu. The peculiarities of the heart rate regulation in boys and girls with different body composition, motor and eating behavior. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):53-61. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12713>

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ШКОЛЬНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У УЧАЩИХСЯ С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА



© И.Е. Штина^{1*}, С.Л. Валина¹, О.Ю. Устинова^{1,2}, Д.А. Эйфельд¹

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Обоснование. В РФ среди детского населения сохраняется рост заболеваемости ожирением. Вегетативный дисбаланс и хронический стресс играют важную роль в патогенезе ожирения и связанных с ним нарушений состояния здоровья. Своевременное выявление нарушений психовегетативных расстройств и их коррекция у детей с избыточной массой тела требуют комплексного подхода медицинских и педагогических работников.

Цель. Выявить особенности вегетативного статуса, уровень школьной тревожности у учащихся с повышенным индексом массы тела.

Материалы и методы. Детям с различными индексами массы тела (ИМТ) проведен сравнительный анализ средних значений и структуры выявленных нарушений параметров кардиоинтервалографии (КИГ), показателей лабораторного исследования (антиоксидантная активность плазмы, малоновый диальдегид плазмы, триглицериды, общий холестерин, кортизол, магний и серотонин) и показателей теста школьной тревожности Филлипса.

Результаты. Распространенность избытка массы тела составила 23,1%. Группу наблюдения составили 47 школьников со значением ИМТ +1–2 SD, группу сравнения — 156 детей с нормальным значением ИМТ в возрасте 10–15 лет. Группы сопоставимы по половозрастному составу ($p=0,629–0,771$). Анализ показателей фоновой КИГ выявил в группе наблюдения относительно группы сравнения снижение значений параметров, характеризующих активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), при одновременном увеличении значений показателей симпатического отдела ВНС ($p=0,001–0,023$); аналогичные результаты получены при проведении ортостатической пробы. Совокупная оценка КИГ свидетельствует о меньшей активности парасимпатического отдела в регуляции состояния покоя и большей активности симпатического отдела ВНС в ответ на стресс-фактор у детей с повышенными значениями ИМТ. У детей группы наблюдения выявлены более высокие уровни малонового диальдегида ($p=0,041$), триглицеридов ($p<0,001$) и кортизола ($p=0,093$) при меньших значениях магния и серотонина ($p=0,074–0,076$). Анализ уровня школьной тревожности показал, что у детей группы наблюдения средний уровень и частота распространенности повышенных и высоких значений показателя общей тревожности выше в 1,3 и 2,5 ($p=0,005$), страха самовыражения — в 1,3 и 1,8 ($p=0,080–0,086$), страха ситуации проверки знаний — в 1,5 ($p=0,002$) и 2,1 ($p<0,001$), уровня общей тревожности — в 1,2 ($p=0,090$) и 2,3 раза ($p=0,036$) относительно группы сравнения. В ходе математического анализа получены результаты, указывающие на связь параметров вегетативного и психологического статуса.

Заключение. Проблема избыточного питания остается актуальным вопросом современного здравоохранения. Избыток массы тела сопровождается активацией симпатoadренальной системы с повышением уровня школьной тревожности, и все вместе формирует порочный круг. Избыточное питание у детей школьного возраста требует комплексного подхода специалистов медицинской и психолого-педагогической сферы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: избыток массы тела; вегетативная регуляция; стресс; школьная тревожность.

CHARACTERISTICS OF AUTONOMIC STATUS AND SCHOOL ANXIETY IN SCHOOLCHILDREN WITH INCREASED BODY MASS INDEX

© Irina E. Shtina^{1*}, Svetlana L. Valina¹, Olga Yu. Ustinova^{1,2}, Daria Al. Eisfeld¹

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Managing Public Health Risks, Perm, Russia

²Perm State National Research University, Perm, Russia

BACKGROUND: In the Russian Federation, the incidence of obesity continues to grow among the child population. Vegetative imbalance and chronic stress play an important role in the pathogenesis of obesity and related health disorders. Timely identification of disorders of psycho-vegetative disorders and their correction in overweight children require an integrated approach of medical and pedagogical workers.

AIM: To reveal the features of the vegetative status, the level of school anxiety in students with an increased body mass index.

MATERIALS AND METHODS: Children with different body mass index (BMI) underwent a comparative analysis of the mean values and structure of revealed violations of cardiointervalography (heart rate variability, HRV) parameters, laboratory test parameters (plasma antioxidant activity, plasma malondialdehyde, triglycerides, total cholesterol, cortisol, magnesium and serotonin) and test parameters School Anxiety Scale of Phillips.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: The prevalence of overweight was 23.1%. The observation group consisted of 47 schoolchildren with a body mass index (BMI) +1–2 SD the comparison group consisted of 156 children with a normal BMI at the age of 10–15 years. The groups were comparable in terms of sex and age ($p=0.629–0.771$). Analysis of background HVR indices revealed a decrease in the values of parameters characterizing the activity of the parasympathetic division of the autonomic nervous system (ANS), with a simultaneous increase in the indicators of the sympathetic division of the ANS in the observation group relative to the comparison group ($p=0.001–0.023$); similar results were obtained during the orthostatic test. The cumulative assessment of CIG indicates a lower activity of the parasympathetic division in the regulation of the state of rest and a greater activity of the sympathetic division of the ANS in response to a stress factor in children with an increased BMI value. The children of the observation group showed higher levels of malondialdehyde ($p=0.041$), triglycerides ($p<0.001$) and cortisol ($p=0.093$) with lower values of magnesium and serotonin ($p=0.074–0.076$). The analysis of the level of school anxiety showed that in children of the observation group the average level and frequency of the prevalence of high values of the indicator of general anxiety are higher in 1.3 and 2.5 ($p=0.005$), fear of self-expression — in 1.3 and 1.8 ($p=0.080–0.086$), fear of the situation of knowledge testing — by 1.5 ($p=0.002$) and 2.1 ($p<0.001$), the level of general anxiety — by 1.2 ($p=0.090$) and 2.3 times ($p=0.036$) relative to the comparison group. In the course of the mathematical analysis, the results were obtained indicating the relationship between the parameters of the vegetative and psychological status.

CONCLUSION: The problem of excess nutrition remains an urgent issue of modern health care. Excess body weight is accompanied by the activation of the sympathoadrenal system with an increase in the level of school anxiety and all together forms a vicious circle. Excessive nutrition in school-age children requires an integrated approach of specialists in the medical and psychological-pedagogical sphere.

KEYWORDS: *excess body weight; vegetative regulation; stress; school anxiety.*

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение и другие виды избыточности питания занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринной патологии. В Российской Федерации среди детского населения за период 2010–2019 гг. выявлен прирост как первичной, так и общей заболеваемости ожирением. Прирост общей заболеваемости ожирением составил 47,69% (с 959,5 до 1417 на 100 тыс. детского населения), впервые выявленного ожирения — 34,79% (с 320,5 до 432,0 на 100 тыс. детского населения) [1, 2]. В патогенезе заболеваний, обусловленных избыточным питанием и являющихся фактором риска формирования артериальной гипертензии, важная роль отводится вегетативному дисбалансу и хроническому стрессу. Доминирование симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции сердечно-сосудистой системы может быть обусловлено активностью органов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на психоэмоциональное напряжение [3–5]. В свою очередь, нарушение питания в виде ожирения и других видов избыточности питания является фактором риска формирования депрессии и тревожности, которые в дальнейшем формируют отклонение в уровне физического развития и замыкают порочный круг ожирение-стресс-психические нарушения [6–9].

Таким образом, со стороны медицинских и педагогических работников дети с избыточной массой тела требуют более внимательного отношения. Актуальным является своевременное выявление нарушений вегетативной регуляции и психовегетативных расстройств у детей с целью предупреждения развития в дальнейшем соматической патологии, и прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы [3, 4, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности вегетативного статуса, уровень и характер школьной тревожности у учащихся с повышенным индексом массы тела.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Исследование выполнено в рамках НИР «Научное обоснование способов диагностики и профилактики у детей заболеваний, связанных с особенностями современного образовательного процесса и образа жизни».

Время исследования. 01.03.2019–01.06.2020.

Исследуемая популяция

В ходе исследования изучали две популяции:

1. дети с избыточностью питания;
2. дети с нормальным индексом массы тела.

Критерии включения в группу «случай»: учащиеся общеобразовательных школ мужского и женского пола в возрасте от 10 до 15 лет включительно, получающие основное общее образование (5–9 классы), с диагнозом избыточной массы тела согласно критериям национального руководства и методических рекомендаций [11, 12].

Критерии включения в группу «контроль»: на момент обследования практически здоровые учащиеся общеобразовательных школ мужского и женского пола в возрасте от 10 до 15 лет включительно.

Критерии исключения: жалобы обследуемого ребенка, данные медицинской документации (форма № 026/у–2000 и форма № 112/у), указывающие на наличие признаков обострения хронического заболевания, вторичного ожирения, острого инфекционного заболевания, психических расстройств и расстройств поведения, лабильной или стабильной артериальной гипертензии, иная возрастная категория, отсутствие информированного согласия.

А также выявленные в ходе исследования по результатам электрокардиографии (ЭКГ) и кардиоинтервалографии (КИГ) нарушения ритма сердца (миграция

водителя ритма по предсердиям, экстрасистолы разной топики), ухудшение самочувствия при клино-ортостатической пробе.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследовании применен произвольный способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое экспериментальное одномоментное двухвыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

В ходе исследования выполнен сравнительный анализ результатов антропометрического, клинического, лабораторного, инструментального исследования и психологического тестирования.

Проведено исследование антропометрических показателей (масса, рост, окружность талии и бедер). При осмотре педиатром у всех детей выполнено измерение систолического и диастолического артериального давления. Оценка параметров вегетативной регуляции (исходный вегетативный тонус (ИВТ), вегетативная реактивность (ВР)) реализована путем КИГ-исследования ритма сердца с выполнением клино-ортостатической пробы. Лабораторное исследование крови проводилось натощак в утренние часы и включало анализ показателей перекисного окисления (антиоксидантная активность плазмы (АОА), малоновый диальдегид плазмы (МДА)), жирового обмена (триглицериды, общий холестерин) и регуляторов стресса (кортизол, магний и серотонин). Выполнена оценка уровня и факторов школьной тревожности на основании теста школьной тревожности Филлипса.

Методы

Интерпретация ИМТ, рассчитанного как отношение массы тела ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат, выполнена согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения и нормативам методических рекомендаций [11, 12]. Значения ИМТ в диапазоне от +1 SD до +2 SD соответствуют избыточности питания, от -2 до +1 SD — нормальному значению. Измерение артериального давления проведено аускультативным методом с подбором манжеты соответствующей окружности плеча обследуемого (тонометр механический LD 70, зав. номер AA 15013053194, пределы допускаемой абсолютной погрешности при измерении давления воздуха в компрессионной манжете $\pm 3\%$). Полученные значения артериального давления оценивали по требованиям клинических рекомендаций «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков» [13].

Исследование вегетативной регуляции выполнено с применением кардиоинтервалографа «Поли-Спектр-8/EX» («Нейрософт», Россия). Проведен анализ статистических и спектральных параметров: RRNN (средняя длительность интервалов R-R, величина обратная ЧСС, мс); SDNN (стандартное отклонение (SD)

величин нормальных интервалов R-R, мс); высокочастотных колебаний (HF — high frequency, отражающих контроль парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) на сердечный ритм, %); низкочастотных колебаний (LF — low frequency, указывающих в большей степени на влияние симпатического отдела ВНС, %); очень низкочастотных колебаний (VLF — very low frequency, в происхождении которых задействованы ренин-ангиотензин-альдостероновая система, концентрация катехоламинов в плазме, системы терморегуляции и другие метаболические системы, %); коэффicientsа LF/HF, который характеризует баланс симпатических и парасимпатических влияний; суммарной мощности спектра, отражающей суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм (TP, мс²). Соответствие спектра высокой, умеренной, условной норме, низкой мощности определялось автоматическим согласно установленному программному обеспечению. Дополнительно выполнен анализ вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому с оценкой моды (Мо — наиболее часто встречающееся значение RR, с), амплитуды моды (АМо — число значений интервалов соответствующих Мо, выраженное в процентах к общему числу кардиоциклов массива), вариационного размаха (ВР — разница между максимальным и минимальным значениями RR, с), индекса вегетативного равновесия (ИВР = АМо/ВР, у.е.), показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР = АМо/Мо, у.е.), вегетативного показателя ритма (ВПР = 1/Мо×ВР, у.е.), индекса напряжения регуляторных систем (ИН = АМо/2×ВР×Мо, у.е.) [14, 15].

Уровень антиоксидантной активности (%) определяли в плазме крови по величине торможения перекисного окисления липидов в модельной системе желточных липопропротеидов (спектрофотометр ПЭ-5300В, Россия), содержание МДА, мкмоль/см³, определяли колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой (спектрофотометр ПЭ-5300В, Россия), концентрацию триглицеридов (ммоль/дм³) и общего холестерина (ммоль/дм³) — энзиматическим колориметрическим методом, концентрацию магния (ммоль/дм³) — колориметрическим методом без депротеинизации на полуавтоматическом биохимическом анализаторе (Humalyzer 2000, Human GmbH, ФРГ), содержание кортизола (нмоль/см³) и серотонина (нг/мл) — методом иммуноферментного анализа (Тесан, Австрия).

Уровень и характер тревожности, связанной со школой, оценивали с использованием компьютерного комплекса для психофизиологического тестирования «НС-Психотест» («Нейрософт», Россия) по результатам теста школьной тревожности Филлипса [16], представляющего собой однозначные ответы: «да» или «нет» на 58 вопросов, касающихся эмоционального состояния ребенка и особенностей отношений со сверстниками и педагогами. Тест на тревожность применяли только у детей в возрасте 7–13 лет. В результате теста определяют такие факторы тревожности, как общая тревожность в школе, переживание социального стресса, фрустрация потребности в достижении успеха, страх самовыражения, страх ситуации проверки знаний, страх не соответствовать ожиданиям окружающих, низкая физиологическая сопротивляемость стрессу, проблемы и страхи в отношениях с учителями с итоговой оценкой общей тревожности.

Анализ результатов выполнен на основании нормативов, установленных программным обеспечением теста, с дальнейшей интерпретацией результатов клиническим психологом.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку выполнили с применением стандартных методов статистики и математического анализа с применением программы Statistica и пакета статистических функций Microsoft Excel, 2010. Проверку параметров на нормальность распределения осуществляли на основе двухвыборочного теста Колмогорова–Смирнова. Анализ межгрупповых различий, соответствующих нормальному распределению, выполнен на основании сравнения средних значений (M) параметров и стандартной ошибки средней (m) ($M \pm m$). Для сравнения процентных долей использован метод хи-квадрата Пирсона. Связь между изучаемыми параметрами устанавливали на основании корреляционного анализа с анализом коэффициента ранговой корреляции Пирсона (r), для оценки тесноты связи применяли шкалу Чеддока. Оценка влияния ИМТ, изучаемых показателей лабораторных и инструментальных методов на параметры психоvegetативного и метаболического статуса выполнена с применением метода однофакторного логистического регрессионного моделирования зависимостей «доза–вероятность ответа (эффект)» по критерию Фишера (F) с указанием константы (b_0), коэффициента регрессии (b_1) и коэффициента детерминации Nagelkerke (R^2). Статистически значимыми считали различия при уровне $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен 02.02.2019 г. локальным Этическим комитетом при ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (выписка из протокола №3 от 02.02.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

При первичном анализе ИМТ у 203 детей, включенных в исследование, выявлено, что 47 (23,1%) детей имели значение ИМТ от +1 до +2 SD. В зависимости от значения ИМТ, согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения и нормативам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дети были разделены на две группы. В группу наблюдения включены 47 школьников с ИМТ от +1 SD до +2 SD, соответствующим избыточности питания (Е67.8), в группу сравнения — 156 детей с нормальным значением ИМТ (от -2 до +1 SD). Группы были сопоставимы по половозрастному составу (в группе наблюдения доля девочек составила 48,9%, мальчиков — 51,1%, в группе сравнения — 44,9 и 55,1% соответственно, средний возраст $12,15 \pm 0,9$ и $12,0 \pm 0,5$ года соответственно, $p = 0,629 - 0,771$). Сопоставление результатов антропометрии показало отсутствие достоверных межгрупповых различий

по значению роста ($151,51 \pm 4,52$ — в группе наблюдения и $149,03 \pm 2,15$ см — в группе сравнения, $p = 0,321$). У детей группы наблюдения установлены более высокие значения окружности талии и бедер ($74,03 \pm 2,15$ против $61,46 \pm 0,81$ см и $90,22 \pm 2,67$ против $77,11 \pm 1,34$ см, $p < 0,001$).

Основные результаты исследования

Оценка показателей кардиоритмограммы, представленных в таблице 1, показала, что в группе наблюдения при фоновой записи достоверно ниже значения RRNN, TP, HF, BP, при одновременном увеличении LF/HF, АМо, ИВР, ПАПР, ВПР и ИН, что свидетельствует о меньшей активности парасимпатического отдела в регуляции состояния покоя у детей с повышенным значением ИМТ.

Изучение соответствия мощности спектра различным градациям показало, что у детей группы наблюдения в 1,6 раза реже встречались высокие значения ($p = 0,002$), в то время как значения, соответствующие умеренной мощности, — 1,8 раза чаще ($p = 0,007$).

Анализ исходного вегетативного тонуса выявил, что у детей с избыточной массой тела относительно детей с нормальным значением ИМТ гиперсимпатикотония регистрировалась в 2,8 раза чаще ($p = 0,005$), ваготония — в 3,2 раза реже ($p = 0,025$). Симпатикотония и эйтония регистрировались в обеих группах с близкой частотой ($p = 0,279 - 0,383$).

Анализ среднегрупповых значений КИГ при проведении ортостатической пробы, представленных в таблице 1, показал значимые различия между значениями SDNN, Мо, АМо, ИВР, ПАПР, ИН, указывающие на более выраженное влияние симпатического отдела на адаптационные процессы при нагрузочной пробе.

Доминирование симпатического отдела ВНС у детей с повышенным ИМТ подтверждено результатами однофакторного моделирования зависимостей ИМТ и интегральных показателей КИГ: TP ($b_0 = -2,10$; $b_1 = -0,07$; $R^2 = 0,30$; $p < 0,0001$) и ИН ($b_0 = -1,63$; $b_1 = 0,02$; $R^2 = 0,18$; $p < 0,0001$).

В результате проведенного инструментального исследования установлены достоверные межгрупповые различия между средними значениями систолического ($111,20 \pm 2,94$ против $104,63 \pm 1,69$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и диастолического артериального давления ($69,34 \pm 1,95$ против $65,57 \pm 1,24$ мм рт. ст., $p = 0,001$). Значения систолического и диастолического артериального давления у учащихся, включенных в исследование, не превышали уровень высокого нормального артериального давления для соответствующего возраста, пола и роста. Установлены умеренные прямые связи между значением ИМТ и уровнями систолического, диастолического артериального давления ($r = 0,44 - 0,36$; $p < 0,001$).

В ходе лабораторного обследования (табл. 2) установлено, что у детей группы наблюдения достоверно выше среднегрупповые значения МДА ($p = 0,041$), триглицеридов ($p < 0,001$), выявлена тенденция к снижению содержания магния и серотонина ($p = 0,076 - 0,093$), повышению уровня кортизола ($p = 0,093$) относительно группы сравнения. Анализ структуры отклонений от нормы показателей лабораторного исследования показал, что у детей с повышенным ИМТ в 1,4–4,5 раза чаще регистрировали высокие значения МДА (51,1 (24) против 37,8% (59), $p = 0,104$), триглицеридов (8,5 (4) против 1,9% (3), $p = 0,029$), а также общего холестерина (6,4 (3) против 0,6% (1), $p = 0,012$).

Таблица 1. Результаты кардиоинтервалографии у детей обследуемых групп

Статистические и спектральные параметры КИГ, М±m						
Показатель	фоновая запись			ортостатическая запись		
	группа наблюдения	группа сравнения	p	группа наблюдения	группа сравнения	p
RRNN, мс	759,02±33,21	801,01±20,13	0,036	581,02±18,53	601,73±12,52	0,073
SDNN, мс	63,96±10,35	75,43±5,69	0,057	43,49±4,92	49,51±2,80	0,038
TP, мс ²	4301,2±924,9	6516,06±888,7	0,001	3064,11±587,8	3615,1±350,4	0,108
LF/HF	1,36±0,32	0,87±0,09	0,004	4,59±0,96	4,32±0,48	0,618
VLF, %	36,73±4,44	32,50±2,27	0,100	45,27±3,65	42,14±2,05	0,135
LF, %	30,08±3,42	27,44±1,43	0,163	42,73±3,17	44,15±1,81	0,451
HF, %	33,19±5,08	40,05±2,47	0,017	12,00±1,64	13,72±1,20	0,102
Структура мощности спектра, %						
Мощность спектра	группа наблюдения		p	группа сравнения		p
	n	%		n	%	
Высокая	19	40,4		102	65,4	0,002
Умеренная	21	44,7		38	24,4	0,007
Условная норма	4	8,5		10	6,4	0,618
Низкая	3	6,4		6	3,8	0,446
Вариационная пульсометрия по Баевскому P.M., М±m						
Показатель	фоновая запись			ортостатическая запись		
	группа наблюдения	группа сравнения	p	группа наблюдения	группа сравнения	p
ЧСС, уд /мин.	80,74±3,35	77,02±1,84	0,055	105,02±3,29	101,85±1,94	0,107
Mo, с	0,76±0,04	0,79±0,02	0,114	0,56±0,02	0,59±0,01	0,023
AMo, %	40,89±4,44	33,75±1,73	0,003	49,97±4,3	43,28±1,62	0,005
BP, с	0,33±0,03	0,40±0,02	0,001	0,27±0,03	0,30±0,02	0,118
IBP, у.е.	167,23±50,49	105,68±12,69	0,021	224,51±47,0	172,0,2±16,04	0,038
ПАПР, у.е.	56,53±7,47	44,83±3,14	0,005	90,75±9,9	75,43±3,90	0,006
ВПР, у.е.	4,92±0,87	3,79±0,33	0,016	7,53±1,14	6,54±0,46	0,117
ИН, у.е.	118,42±38,05	72,17±10,99	0,023	209,74±50,38	152,66±16,54	0,036
Структура исходного вегетативного тонуса, %						
Исходный вегетативный тонус	Группа наблюдения		p	Группа сравнения		p
	n	%		n	%	
Эйтония	24	51,1		91	58,3	0,383
Ваготония	3	6,4		32	20,5	0,025
Симпатикотония	9	19,1		20	12,8	0,279
Гиперсимпатикотония	11	23,4		13	8,3	0,005
Структура вегетативной реактивности, %						
Вегетативная реактивность	Группа наблюдения		p	Группа сравнения		p
	n	%		n	%	
Нормальная	18	38,3		57	36,5	0,823
Гиперсимпатикотоническая	26	55,3		90	57,7	0,771
Асимпатикотоническая	3	6,4		9	5,8	0,879

Примечание. Результаты представлены в виде средних значений параметров и стандартной ошибки средней (М±m); структура результатов представлена в доле регистрируемых признаков (%). Статистически значимыми считали различия при величине p≤0,05.

Таблица 2. Результаты лабораторного исследования, $M \pm m$

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	p
Антиоксидантная активность плазмы крови, %	36,49±1,36	35,52±0,82	0,223
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³	2,76±0,15	2,59±0,07	0,041
Магний, ммоль/дм ³	0,91±0,02	0,93±0,01	0,074
Триглицериды, ммоль/дм ³	1±0,1	0,76±0,1	<0,001
Холестерин общий, ммоль/дм ³	4,1±0,16	4±0,09	0,276
Кортизол, нмоль/см ³	282,10±30,15	254,19±13,75	0,093
Серотонин, нг/мл	184,29±27,78	215,91±22,08	0,076

Примечание. Результаты представлены в виде средних значений параметров и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при величине $p \leq 0,05$.

В результате математического анализа получены однофакторные модели «общий холестерин — МДА» ($b_0 = -2,62$; $b_1 = 0,55$; $R^2 = 0,43$; $p < 0,0001$), «холестерин общий — ИН» ($b_0 = -2,06$; $b_1 = 0,25$; $R^2 = 0,18$; $p < 0,0001$) (рис. 1, 2) и корреляции прямые умеренной силы между значениями ИМТ и кортизолом ($r = 0,33$; $p = 0,002$), обратные умеренной силы — между ИМТ и серотонином ($r = -0,34$; $p = 0,031$), прямые умеренные — между магнием и серотонином ($r = 0,31$; $p = 0,011$), обратные слабой силы — между магнием и систолическим АД ($r = -0,18$; $p = 0,014$) и прямые слабой силы — между кортизолом и систолическим АД ($r = 0,16$; $p = 0,003$).

Тест уровня школьной тревожности Филлипса выполнен учащимся в возрасте 10–13 лет: 40 из 47 (85%) детей группы наблюдения, в том числе 17 мальчиков (42,5%) и 23 (57,5%) девочки, средний возраст $11,84 \pm 0,28$ года) и 100 — из 156 (64%) группы сравнения, в том числе 38 мальчиков и 62 девочки, средний возраст $11,70 \pm 0,34$ года (группы сопоставимы по критериям возраст и пол соответственно, $p = 0,491$ и $p = 0,764$). Оценка результатов теста школьной тревожности Филлипса (табл. 3) показала, что у детей группы наблюдения среднее значение уровня общей тревожности в школе выше показателя группы сравнения в 1,3 раза ($p = 0,04$),

Таблица 3. Результаты теста общей школьной тревожности Филлипса

Показатель	Группа наблюдения			Группа сравнения			p ¹	p ²
	среднее значение показателя, M±m	доля детей с повышенными высокими значениями, %		среднее значение показателя, M±m	доля детей с повышенными и высокими значениями, %			
		n	%		n	%		
Общая тревожность в школе	9,12±1,86	14	35	6,95±1,06	14	14	0,040	0,005
Переживание социального стресса	3,44±1,08	6	15	3,06±0,47	8	8	0,523	0,212
Фрустрация потребности в достижении успеха	4,0±0,84	3	7,5	4,20±0,42	3	3	0,664	0,235
Страх самовыражения	2,83±0,76	12	30	2,11±0,34	17	17	0,080	0,086
Страх ситуации проверки знаний	3,59±0,59	27	67,5	2,45±0,37	32	32	0,002	<0,001
Страх не соответствовать ожиданиям окружающих	2,11±0,55	7	17,5	1,98±0,27	9	9	0,683	0,153
Низкая физиологическая сопротивляемость стрессу	1,11±0,52	3	7,5	1,0±0,27	8	8	0,702	0,921
Проблемы и страхи в отношениях с учителями	3,44±0,60	12	30	3,30±0,33	20	20	0,683	0,203
Общая тревожность	20,78±3,78	10	25	17,32±1,96	11	11	0,090	0,036

Примечание. Результаты представлены в виде средних значений параметров и стандартной ошибки средней ($M \pm m$), структура результатов представлена в доле регистрируемых признаков (%). Статистически значимыми считали различия при величине $p \leq 0,05$.

p¹ — достоверность различий между средними значениями.

p² — достоверность различий между долями с повышенными и высокими значениями показателей теста Филлипса.

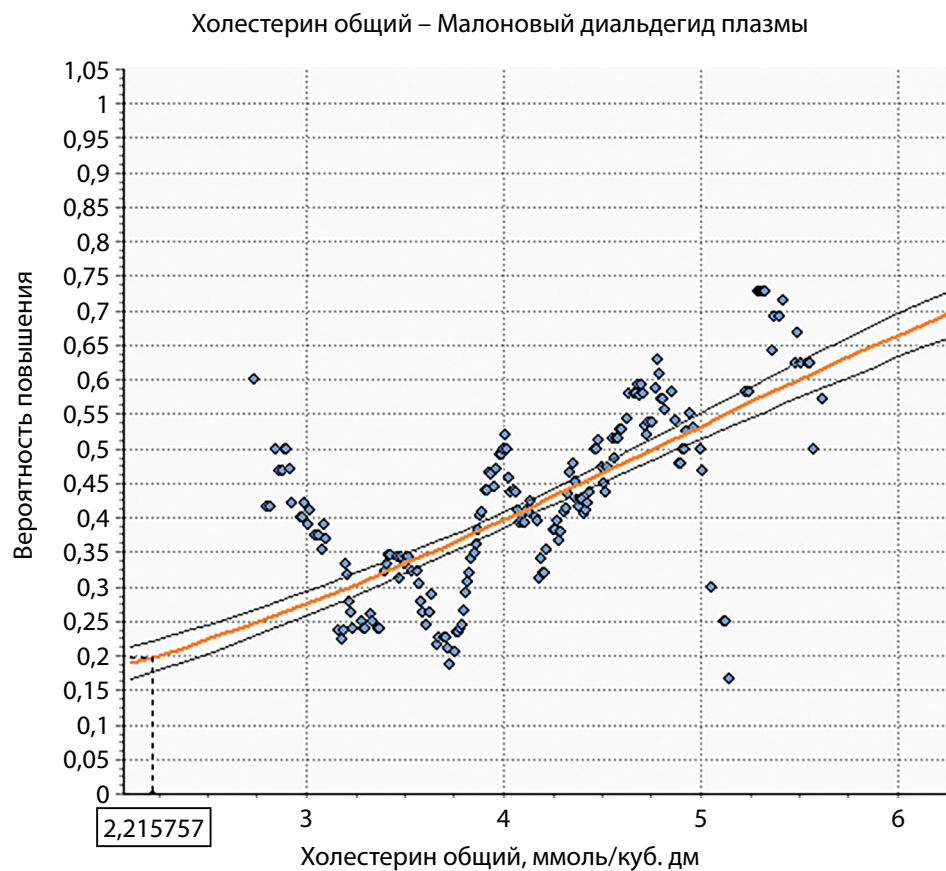


Рисунок 1. График логистической регрессионной модели зависимости «Холестерин общий — МДА» ($b_0=-2,62$; $b_1=0,55$; $R^2=0,43$; $p<0,0001$).

Figure 1. Plot of the logistic regression model of the relationship "Total cholesterol - MDA" ($b_0=-2.62$; $b_1=0.55$; $R^2=0.43$; $p<0.0001$).

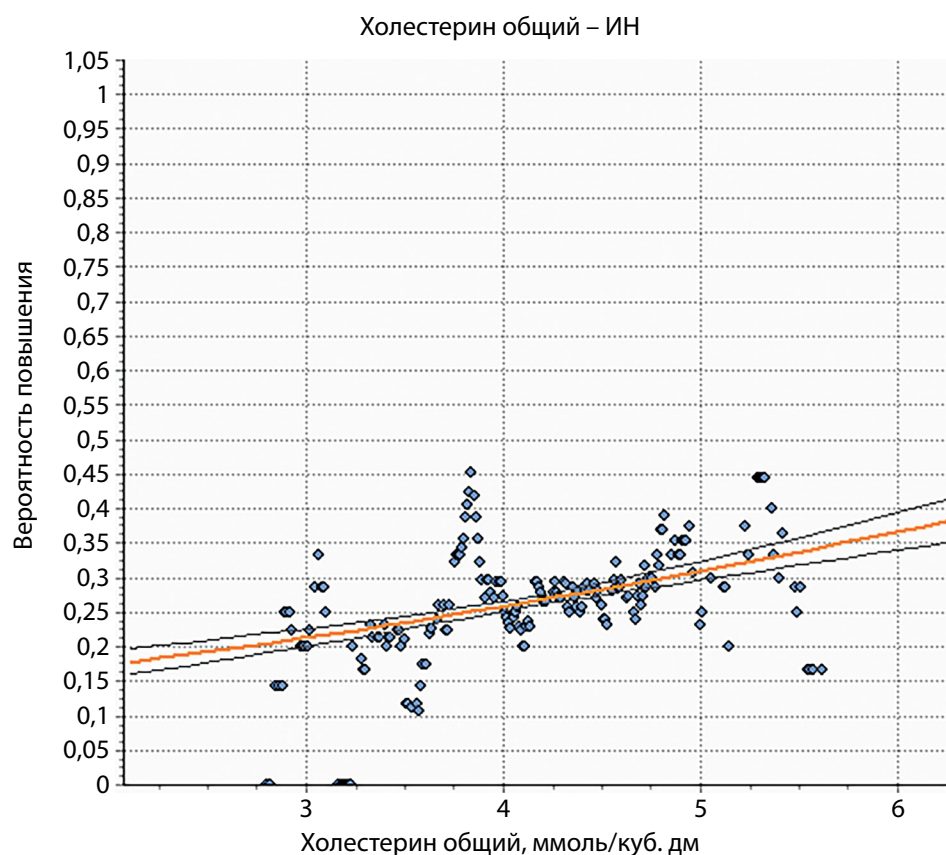


Рисунок 2. График логистической регрессионной модели зависимости «Холестерин общий — ИН» ($b_0=-2,06$; $b_1=0,25$; $R^2=0,18$; $p<0,0001$).

Figure 2. Plot of the logistic regression model of the relationship "Total cholesterol — stress index" ($b_0=-2.62$; $b_1=0.55$; $R^2=0.43$; $p<0.0001$).

доля детей с повышенным значением данного показателя — в 2,5 раза больше ($p=0,005$). Среднее значение показателя страха самовыражения и частота распространенности повышенных и высоких значений — больше в 1,3 и 1,8 раза соответственно ($p=0,08-0,086$), страха ситуации проверки знаний — в 1,5 раза и 2,1 раза ($p<0,001-0,002$) и уровня общей тревожности — в 1,2 и 2,3 раза ($p=0,09-0,036$).

Результаты математического моделирования продемонстрировали зависимость уровня общей тревожности в школе от концентрации кортизола ($b_0=-2,51$; $b_1=0,01$; $R^2=0,33$; $p<0,0001$) и установили вклад активности симпатической системы в уровень школьной тревожности: ИН — в страх самовыражения ($b_0=-1,44$; $b_1=0,02$; $R^2=0,04$; $p=0,007$) и общую тревожность ($b_0=-1,98$; $b_1=0,02$; $R^2=0,04$; $p=0,036$). Также получены достоверные модели, устанавливающие влияние ИМТ на уровень общей тревожности в школе ($b_0=-4,0$; $b_1=0,12$; $R^2=0,70$; $p<0,0001$), страха самовыражения ($b_0=-1,62$; $b_1=0,01$; $R^2=0,14$; $p<0,0001$), страха ситуации проверки знаний ($b_0=-1,47$; $b_1=0,06$; $R^2=0,60$; $p<0,0001$), общей тревожности ($b_0=-3,12$; $b_1=0,06$; $R^2=0,67$; $p<0,0001$) (рис. 3, 4). Следует отметить, что достоверных прямых зависимостей между значением возраста и различными показателями школьной тревожности не выявлено, получена достоверная обратная слабая связь «возраст–общая тревожность» ($r=-0,25$, $p=0,022$).

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Выборка проведенного исследования соответствует исследованию средней точности [17]. Результаты исследований могут быть экстраполированы на популяцию детей обоих полов в возрасте 10–15 лет, проживающих в условиях крупного промышленного города, обучающихся в городской средней общей образовательной школе.

Резюме основного результата исследования

Распространенность избытка масса тела и ожирения среди учащихся в возрасте 10–15 лет составила 23%. Результаты КИГ у детей с избыточной массой тела свидетельствуют о превалировании симпатoadреналовой системы в регуляции адаптационных процессов. Для детей с избытком массы тела в возрасте 10–13 лет характерно более высокое общее эмоциональное состояние, связанное с различными формами его включения в жизнь школы, а также негативное отношение и переживание тревоги в ситуациях проверки знаний и связанных с публичной демонстрацией своих возможностей.

Обсуждение основного результата исследования

Установлена распространенность избытка масса тела и ожирения среди учащихся в возрасте 10–15 лет на уровне 23%, что согласуется с результатами одномоментного исследования, посвященного оценке физического развития детей среднего и старшего школьного возраста [18].

Увеличение уровня МДА у детей с избыточной массой тела в результате повышенного образования недоокисленных продуктов процесса пероксидации, вероятно, обусловлено токсическим действием на клеточные мембраны холестерина общего и триглицеридов и нарушением нормального метаболизма клетки, что подтверждается полученной однофакторной моделью «общий холестерин–МДА» [19].

Тенденция к более низким значениям содержания у детей группы наблюдения магния, определяющего стрессоустойчивость, и серотонина, поддерживающего энергетический баланс, при более высоком уровне стрессреализующего гормона кортизола указывает на вовлеченность в патологический процесс нескольких звеньев нейро-эндокринной системы [20, 21]. Более низкие значения общей мощности спектра и редкая регистрация высоких значений свидетельствуют о снижении адаптационных процессов у детей группы наблюдения. Полученные статистические, спектральные параметры, данные вариационной пульсометрии и структура исходного вегетативного тонуса свидетельствуют о снижении функционального состояния адаптационных систем у детей с избыточной массой тела. Более высокий уровень артериального давления у детей с избыточной массой тела является следствием активации симпатического отдела ВНС. Корреляции и результаты математического моделирования между значениями ИМТ, холестерина, показателями нейро-эндокринной регуляции (кортизол, серотонин) и параметрами, характеризующими состояние сердечно-сосудистой системы (КИГ, уровень артериального давления), дополняют сведения о механизмах, влияющих на активность симпатического отдела вегетативной нервной системы [4–7, 21]. Таким образом, обосновано более широкое применение метода КИГ с целью своевременного выявления напряжения адаптационных процессов у учащихся.

Прямые связи между ИМТ и кортизолом, серотонином и магнием и обратная связь между ИМТ и серотонином согласуются с выводами исследований, посвященных изучению взаимосвязи между ожирением и стрессом. Под влиянием стрессового фактора происходит активация гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси с последующим выбросом кортизола, который в противовес серотонинергической системе способствует увеличению потребления пищи и развитию избытка массы тела. В то же время стрессовым фактором может выступать сам факт наличия избыточной массы тела, что способствует формированию порочного круга между нарушением питания и системами, регулирующими нервно-психическое напряжение [6, 8, 19].

Одной из задач исследования было изучить зависимость уровня школьной тревожности от значения индекса массы тела. Результаты работы показали, что у детей с повышенным ИМТ статистически значимо чаще регистрировали повышенные и высокие значения общего эмоционального состояния ребенка, связанного с различными формами его включения в жизнь школы (фактор — обещающая тревожность в школе), более выраженное негативное отношение и переживание тревоги в ситуациях проверки (особенно публичной) знаний, достижений, возможностей (страх ситуации проверки знаний), тенденция к негативному эмоциональному

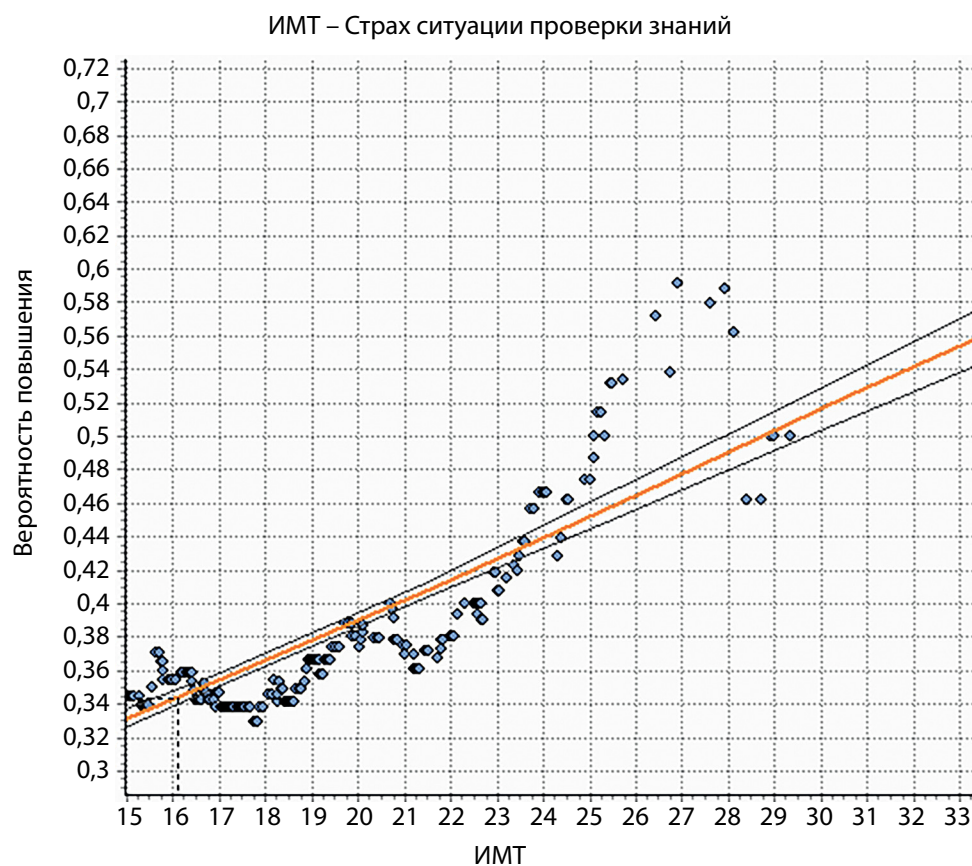


Рисунок 3. График логистической регрессионной модели зависимости «ИМТ — Страх ситуации проверки знаний» ($b_0=-1,47$; $b_1=0,06$; $R^2=0,60$; $p<0,0001$).

Figure 3. Plot of the logistic regression model of the relationship "BMI - Fear of the situation of knowledge testing" ($b_0=-1.47$; $b_1=0.06$; $R^2=0.60$; $p<0.0001$).

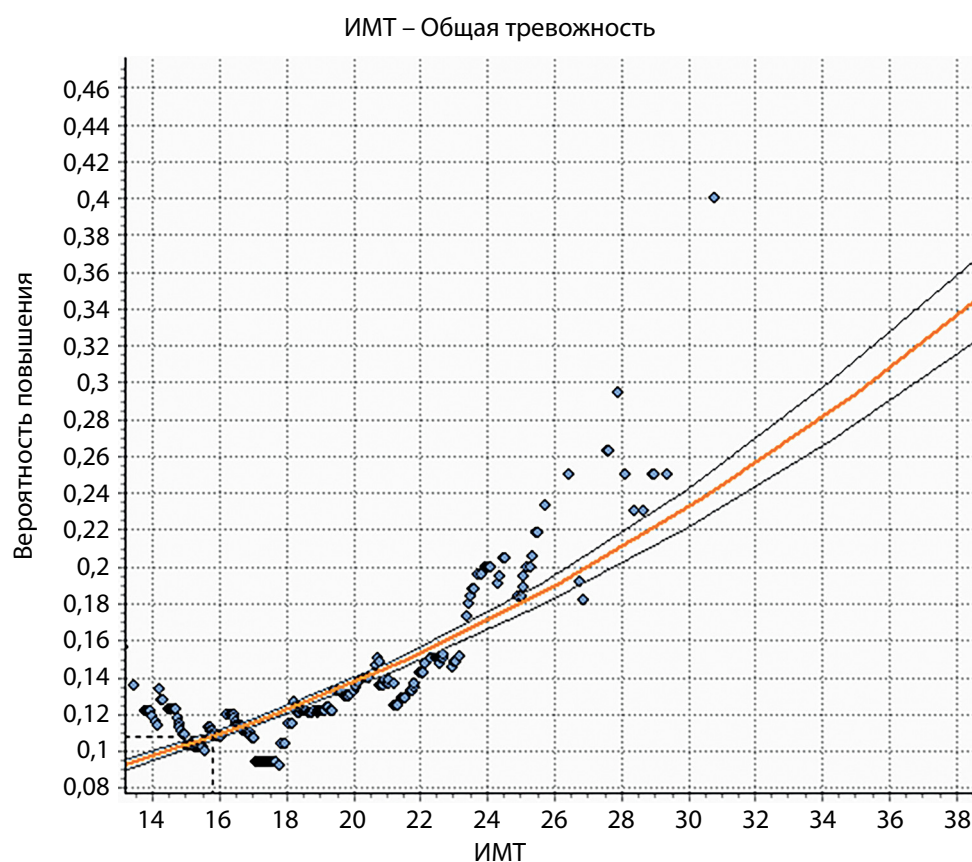


Рисунок 4. График логистической регрессионной модели зависимости «ИМТ — Общая тревожность» ($b_0=-3,12$; $b_1=0,06$; $R^2=0,67$; $p<0,0001$).

Figure 4. Plot of the logistic regression model of the relationship "BMI — General anxiety" ($b_0=-3.12$; $b_1=0.06$; $R^2=0.67$; $p<0.0001$).

переживанию ситуаций, сопряженных с необходимостью самораскрытия, предъявления себя другим, демонстрации своих возможностей (страх самовыражения), что привело к значимо большему уровню общей тревожности. Повышенный уровень тревожности учащихся с повышенным ИМТ указывает на состояние эмоционального стресса, который может способствовать формированию соматических расстройств. По данным литературы, повышенный уровень школьной тревожности сопровождается нарушением коммуникативного фактора и напряжением эмоционального фактора. В результате моделирования получены связи, подтверждающие вклад кортизола в уровень общей тревожности в школе, индекса напряжения — в уровень страха самовыражения и общей тревожности, ИМТ — в уровень общей тревожности в школе, страха самовыражения, страха ситуации проверки знаний и общей тревожности. Полученные данные указывают на смещение баланса вегетативной регуляции и наличие психологического напряжения у детей с избыточной массой тела, что дополняет данные других исследователей и указывает на необходимость психолого-педагогического сопровождения детей с избыточной массой тела [22, 23–25].

Результаты математического моделирования и корреляционные связи между ИМТ, параметрами и регуляторами работы сердечно-сосудистой, нейроэндокринной системы и показателями теста школьной тревожности Филлипса подтверждают, что избыток массы тела, активация симпатoadреналовой системы, повышенная школьная тревожность формируют порочный круг, что может в дальнейшем способствовать усугублению стресса и формированию соматической патологии [4, 7, 22–24].

Ограничения исследования

При формировании выборки в исследование не попали дети младше 10 и старше 15 лет по причине трудности проведения младшим детям КИГ-исследования, психологического тестирования, а также ограниченного числа учащихся старшего возраста, получающих среднее общее образование. Ограничения к проведению

психологического тестирования связаны с возрастными ограничениями для теста школьной тревожности Филлипса, длительностью исследования (более 60 мин), отсутствием желания у учащихся принимать участие в тестировании.

Направления дальнейших исследований

Целесообразно проведение разработки эффективных профилактических мероприятий, направленных на улучшение у учащихся психоэмоционального статуса, обусловленного, в том числе нарушением соматического здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточное питание и последствия его влияния на состояние здоровья учащихся остаются актуальными проблемами здравоохранения. Избыток массы тела приводит к смещению вегетативной регуляции в сторону активации симпатического отдела и повышению уровня школьной тревожности. Проблема избыточного питания у детей школьного возраста требует комплексного подхода специалистов медицинской и психолого-педагогической сферы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств финансирования НИР.

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

Участие авторов. Штина И.Е. — существенный вклад в дизайн исследования, написание статьи; Валина С.Л. — существенный вклад в дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Устинова О.Ю. — существенный вклад в анализ данных, написание статьи; Эйфельд Д.А. — существенный вклад в интерпретацию результатов, написание статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Статистические материалы. Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2019 году. Часть V, часть VI. М.; 2020. [Statistical materials. The incidence of the child population of Russia (0–14 years) in 2019. Part V, part VI. Moscow: 2020. (In Russ.).]
2. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Залевская О.В. Заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в рамках национального проекта «здоровоохранения» Российской Федерации // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2019. — №3. — С. 376–389. [Golubev NA, Ogryzko EV, Shelepova EA, Zalevskaya OV. Morbidity of children by diseases of the endocrine system, itania's diseases substance exchange within the national project of «health» of the Russian Federation. *Current problems of health care and medical statistics*. 2019;3:376–389 (In Russ.).]
3. Шарапов А.Н. Нейроэндокринные аспекты стресса и расстройств поведения у подростков // *Новые исследования*. — 2017. — Т. 53. — №4. — С. 15–33. [Sharapov AN. Neuroendocrine aspects of stress and behavioral disorders in adolescents. *New research*. 2017;4(53):15–33. (In Russ.).]
4. Curtis BM, O'Keefe JH. Autonomic Tone as a Cardiovascular Risk Factor: The Dangers of Chronic Fight or Flight. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(1):45–54. doi: <https://doi.org/10.4065/77.1.45>
5. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Чистосова Г.В., и др. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №1. — С. 18–21. [Krasnoperova OI, Smirnova EN, Chistousova GV, et al. Determinants of obesity in children and adolescents. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):18–21. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5066>
6. Мазурина Н.В., Лескова И.В., Трошина Е.А., и др. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №4. — С. 18–24. [Mazurina NV, Leskova IV, Troshina EA, et al. Obesity and stress: endocrine and social aspects of the problem in the modern russian society. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):18–24. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9975>
7. Pervanidou P, Chrousos GP. Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.3109/17477166.2011.615996>

8. van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals? *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):193-203. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0306-y>
9. Lindberg L, Hagman E, Danielsson P, et al. Anxiety and depression in children and adolescents with obesity: a nationwide study in Sweden. *BMC Med*. 2020;18(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1498-z>
10. Прахин Е.И., Гуров В.А., Пономарева Э.В. Психосоматические особенности детей в медико-педагогическом мониторинге здоровьесформирующей деятельности школ // *Гигиена и санитария*. — 2018. — Т. 97. — №7. — С. 635-641. [Prakhin EI, Gurov VA, Ponomareva EV. Psychosomatic characteristics of children according to the results of medical pedagogical monitoring of health-forming activities in schools. *Hygiene and Sanitation*. 2018;97(7):635-641. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-635-641>
11. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 1112 с. [Endocrinology: national leadership. Ed. by Dedov II, Melnichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1112 p. (In Russ.)].
12. Российская ассоциация эндокринологов. Методические рекомендации «Оценка физического развития детей и подростков». — М.; 2017. — 98 с. [Russian Association of Endocrinologists. *Methodical recommendations «Assessment of the physical development of children and adolescents»*. Moscow; 2017. 98 p. (In Russ.)].
13. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Ассоциация детских кардиологов России. Клинические рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков». — М.; 2020. — 36 с. [Russian medical society in arterial hypertension. Association of children's cardiologists of Russia. *Clinical recommendations «Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents»*. Moscow; 2020. 36 p. (In Russ.)].
14. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестник аритмологии*. — 2001. — №24. — С. 65-86. [Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (methodological recommendations). *Journal of Arrhythmology*. 2001;24:65-86. (In Russ.)].
15. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново; 2002. [Mikhaylov VM. *Heart Rate Variability: The Experience of the Practical Application of the Method*. Ivanovo; 2002. (In Russ.)].
16. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. — Самара: Издательский Дом «БАХРАХ-М» — 2001. [Raigorodskiy DY. *Practical psychodiagnostics. Techniques and tests. Tutorial*. Samara: Publishing House «BAHRAKH-M»; 2001. (In Russ.)].
17. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2019. — Т. 65. — №6. — С. 10. [Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social aspects of population health*. 2019;65(6):10. (In Russ.)]. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang,ru/>
18. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 333-342. [Namazova-Baranova LS, Yeletskaia KA, Kaytukova EV, Makarova SG. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):333-342. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948>
19. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Захарова Н.Б., и др. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2006. — Т. 85. — №4. — С. 11-14. [Bolotova NV, Averyanov AP, Zakharova NB, et al. The state of lipid peroxidation and antioxidant protection in obese children. *Journal «Pediatrics» named after G.N. Speransky*. 2006;85(4):11-14. (In Russ.)].
20. Громова О.А., Федотова Л.Э., Гришина Т.Р., и др. Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — №2. — С. 123-133. [Gromova OA, Fedotova LE, Grishina TR, et al. The role of magnesium in the formation of metabolic syndrome, correction of overweight and obesity in children and adolescents. *Journal «Pediatrics» named after G.N. Speransky*. 2014;93(2):123-133. (In Russ.)].
21. Загребяева О.Ю. Роль серотонинергической системы в развитии ожирения // *Медицинские новости*. — 2016. — Т. 259. — №4. — С. 15-17. [Zagrebayeva OYu. The role of serotonergic system in the developing of obesity. *Meditsinskie novosti*. 2016;259(4):15-17. (In Russ.)].
22. Ширванова Ф.В., Каримова Д.Н. Особенности проявления школьной тревожности // *Санкт-Петербургский образовательный вестник*. — 2019. — Т. 1. — №29. — С. 74-79. [Shirvanova FV, Karimova DN. Features of the manifestation of school anxiety. *St. Petersburg educational bulletin*. 2019;1(29):74-79. (In Russ.)].
23. Гарифулина Л.М., Холмурадова З.Э., Лим М.В., Лим В.И. Психологический статус и пищевое поведение у детей с ожирением // *Вопросы науки и образования*. — 2020. — Т. 110. — №26. — С. 45-50. [Garifulina LM, Kholmuradova ZE, Lim MV, Lim VI. Psychological status and eating behavior in obese children. *Science and education issues*. 2020;110(26):45-50. (In Russ.)].
24. Адамовская О.Н., Догадкина С.Б., Ермакова И.В., и др. Особенности реакции вегетативной нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем при выполнении когнитивной нагрузки у младших школьников с разным уровнем личностной тревожности и нейротизма // *Science for education today*. — 2021. — Т. 11. — №1. — С. 151-173. [Adamovskaya ON, Dogadkina SB, Ermakova IV, et al. Characteristics of the reaction of the autonomic nervous, cardiovascular and endocrine systems to cognitive load in primary schoolchildren with different levels of anxiety and neuroticism. *Science for education today*. 2021;11(1):151-173. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15293/2658-6762.2101.09>
25. Гаранина Ж.Г., Русайкина Н.С. Психологические особенности школьной тревожности подростков // *Озарёв-Online*. — 2020. — Т. 11. — №148. — С. 2. [Garanina ZhG, Rusaykina NS. Psychological features of school anxiety in teenagers. *Ogarev-Online*. 2020;11(148):2. (In Russ.)]. Доступно по: <http://journal.mrsu.ru/arts/psixologicheskie-osobennosti-shkolnoj-trevozhnosti-podrostkov>. Ссылка активна на 25.09.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Штина Ирина Евгеньевна**, к.м.н. [Irina E. Shtina, MD, PhD]; Россия, 614045, Пермь, ул. Монастырская, д. 82 [82, Monastyrskaya street, 614045, Perm, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5017-8232>; Scopus Author ID: 57202892504; eLibrary SPIN: 7876-2388; e-mail: shtina_irina@fcrisk.ru

Валина Светлана Леонидовна, к.м.н. [Svetlana L. Valina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>; Scopus Author ID: 57207189881; eLibrary SPIN: 2197-8480; e-mail: doc.valina@yandex.ru

Устинова Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Ustinova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>; Scopus Author ID: 57027926000; eLibrary SPIN: 1316-7450; e-mail: ustinova@fcrisk.ru

Эйфельд Дарья Александровна, к.б.н. [Daria A. Eisfeld, Ph in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>; Scopus Author ID: 57209501592; e-mail: eisfeld@list.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Штина И.Е., Валина С.Л., Устинова О.Ю., Эйфельд Д.А. Особенности вегетативного статуса и школьной тревожности у учащихся с повышенным индексом массы тела // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 62-73. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12725>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shtina IE, Valina SL, Ustinova OYu, Einfeld DA. Characteristics of autonomic status and school anxiety in schoolchildren with increased body mass index. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):62-73. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12725>

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МР-ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ



© П.И. Кузнецова^{1*}, Т.И. Романцова², О.В. Логвинова³, Е.С. Цветкова², Е.И. Кремнева¹, Е.А. Трошина³, М.М. Танащян¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия

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

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире составляет свыше 50%, что обуславливает актуальность поиска методов коррекции пищевого поведения.

Цель. Изучение динамики активности головного мозга с помощью функциональной МР-томографии (фМРТ) у больных ожирением на фоне лечения комбинированным препаратом сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ) (Редуксин®).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Все участники прошли первичное МРТ-картирование головного мозга. Группе пациентов с ожирением был назначен сибутрамин в дозе 10 мг/сут. При необходимости в последующем доза увеличивалась до 15 мг/сут. Общая длительность лечения составила 3 мес. После лечения пациентам основной группы повторно выполнялась фМРТ головного мозга.

Результаты. В исследование были включены 30 пациентов (из них 86,7% — женщины). Медиана возраста составила 31 [27,25; 36] год, медиана массы тела (МТ) — 106 [95,75; 121,75] кг, медиана ИМТ — 37,4 [33,55; 41,9] кг/м², медиана окружности талии (ОТ) — 109 [100; 114,75] см. По данным фМРТ до лечения у пациентов с ожирением наибольший объем активации головного мозга был отмечен в области затылочных долей. Через 3 мес терапии сибутрамином у 80% пациентов произошло клинически значимое ($\geq 5\%$) снижение МТ. Медиана снижения МТ составила -7,2 [-13,46; -5,7] кг, ИМТ — -7,2 [-13,49; -5,34] кг/м², ОТ — -6,9 [-11,88; -4,03] см, $p < 0,05$. По данным фМРТ отмечено снижение активации головного мозга в проекции затылочных долей на 35% и левой островковой доли мозга на 44%, а также повышение активации на 70% в области левой дорсомедиальной префронтальной коры (ДМПФК).

Заключение. Динамическое исследование активности головного мозга с помощью фМРТ у больных ожирением показало, что на фоне лечения препаратом, содержащим сибутрамин + МКЦ (Редуксин®), уменьшение МТ сопровождается снижением активации в проекции затылочных долей и левой островковой доли мозга, повышением активации в области левой ДМПФК. Эти данные могут свидетельствовать о снижении эмоционального восприятия высококалорийной пищи, уменьшении мотивации к ее приему, повышении когнитивного контроля. В целом отмеченная динамика функциональной активности головного мозга у больных ожирением на фоне терапии препаратом Редуксин® может быть расценена как изменение ранее сформировавшихся паттернов пищевого поведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга; ожирение; пищевое поведение; сибутрамин; Редуксин®.

FUNCTIONAL BRAIN MRI IN THE SETTING OF DRUG CORRECTION OF OBESITY

© Polina I. Kuznetsova^{1*}, Tatiana I. Romantsova², Oksana V. Logvinova³, Evdokiia S. Tsvetkova², Elena I. Kremneva¹, Ekaterina A. Troshina³, Marine M. Tanashyan¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

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

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

AIMS. Study of the dynamics of brain activity using functional MRI (fMRI) in obese patients treated with sibutramine (Reduxine®).

MATERIALS AND METHODS. The study enrolled patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². All participants underwent initial brain fMRI mapping. The obesity cohort was treated with sibutramine at a dose of 10 or 15 mg per day for 3 months. After treatment patients with obesity underwent a second fMRI mapping to assess changes against the initial mapping.

RESULTS. The study included: 30 patients (86,7% women) with mean age of 31 [27.25; 36] years, mean body weight (BW) - 106 [95.75; 121.75] kg, mean BMI 37.4 [33.55; 41.9] kg/m², mean waist circumference (WC) - 109 [100; 114.75] cm. The most marked activation volume (via fMRI) was observed in patients with obesity (before treatment) in the visual cortex (occipital lobes). After 3 months of treatment with sibutramine, 80% of patients lose $\geq 5\%$ of BW. Mean BW decrease was -7.2 [-13.46; -5.37] kg, BMI decrease — -7.2 [-13.49; -5.34] kg/m², WC decrease — -6.9 [-11.88; -4.03] cm, $p < 0,05$. According to fMRI data, a decrease in brain activation in the projection of the occipital lobes (35%), left insula (44%), and increase inactivation by 70% in the area of the left DMPF.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 10.11.2021. Accepted: 09.03.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – № 1. – С. 74–82

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12810>

Obesity and metabolism. 2022;19(1):74-82



CONCLUSION. A dynamic study of brain activity using fMRI in obese patients showed that during treatment with sibutramine, a decrease in body weight is accompanied by a decrease in activation in the projection of the occipital lobes and the left insular lobe of the brain, and an increase in activation in the area of the left DMPFC. These data may indicate a decrease in the emotional perception of high-calorie food, a decrease in motivation to eat it, and an increase in cognitive control. In general, the noted dynamics of the functional activity of the brain in obese patients against the background of obesity therapy can be regarded as a change in previously formed patterns of eating behavior.

KEYWORDS: functional MRI; obesity; eating behavior; sibutramine; Reduxine®.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение — один из наиболее весомых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа (СД2). Распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире составляет свыше 50%, у больных СД2 — свыше 90% [1, 2]. Как показало отечественное исследование NATION, наличие ожирения в возрасте 45 лет и старше повышает риск СД2 в 11,2 раза [3].

Основой патогенеза экзогенно-конституционального ожирения является хронический дисбаланс между поступлением и расходом энергии: потребляемый калораж существенно превышает энергозатраты [4]. Прием пищи контролируется центральными и периферическими механизмами. Центральная нервная система осуществляет контроль через обширную сеть нейронов — от коры и базальных структур головного мозга через гипоталамус к стволу. Гипоталамус и ствол мозга обеспечивают преимущественно гомеостатический контроль, направленный на поддержание стабильной массы тела и метаболических потребностей организма. В гедонистическом контроле, который включает когнитивный и эмоциональный аспекты, задействованы кора мозга и лимбическая система. Периферический контроль реализуют нутриенты (глюкоза, липиды), гуморальные (инсулин, лептин, грелин) и нейронные сигналы (блуждающий нерв) [5]. Сенсорные атрибуты пищи (вид, вкус, запах, текстура) оказывают существенное влияние на аппетит. Принятие пищи является доступным видом удовольствия, это ощущение обеспечивается медиаторными системами и структурами головного мозга, формирующими систему награды (reward system). У людей церебральная система награды состоит из префронтальной коры, поясной извилины, островковой доли, а также лимбической системы (миндалины, гиппокамп, гипоталамус) [6].

Основными методами изучения пищевого поведения на сегодняшний день у человека являются нейрокогнитивное тестирование и визуализация структур мозга, регулирующих энергобаланс. С появлением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) стало возможным изучение структур мозга и динамических изменений в ответ на внешние стимулы [7]. В основе метода фМРТ головного мозга лежат изменения парамагнитных свойств крови (гемоглобина), притекающей к функционально более значимым участкам головного мозга [8]. Активация определенных зон головного мозга по данным фМРТ достигается путем предъявления различных стимулов — зрительных, слуховых, обонятельных или вкусовых [9]. В исследовании использовалась методика, разработанная в ФГБНУ «Научный центр неврологии». Зрительная парадигма для исследования пищевого по-

ведения представляет собой чередование изображений пищи и нейтральных пейзажей. Это позволяет не только расширить представления о патогенезе ожирения, процессах регуляции пищевого поведения, но и уточнить механизм действия лекарственных препаратов, оказывающих анорексигенный эффект. Сибутрамин — препарат центрального действия для лечения ожирения. В проведенных ранее работах на основе применения нейровизуализационных методов отмечено отчетливое влияние сибутрамина на регионы головного мозга, задействованные в гомеостатическом и гедонистическом контроле энергобаланса [10, 11]. Однако до настоящего времени изучения динамики активности головного мозга на фоне терапии сибутрамином не проводилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики активности головного мозга с помощью фМРТ у больных ожирением на фоне лечения комбинированным препаратом сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ) (Редуксин®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе 3 учреждений: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Россия, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Время исследования. Исследование проводилось в период с августа 2018 г. по декабрь 2019 г.

Изучаемые популяции

Обследованы 2 популяции: пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²) и сопоставимые по возрасту здоровые добровольцы с ИМТ в пределах нормальных значений, чьи данные фМРТ были привлечены для сравнения показателей активации головного мозга в ответ на зрительную парадигму.

Популяция 1 (пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением).

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², масса тела (МТ) не более 150 кг.

Популяция 2 (пациенты из контрольной группы).

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, ИМТ до 25 кг/м².

Критерии исключения, общие для обеих популяций: вторичное ожирение, СД2, наличие имплантированного кардиостимулятора, внутрисердечных катетеров, электронных помп, наличие металлических элементов или имплантатов в области головы, психические заболевания, онкологические заболевания, наличие противопоказаний для приема сибутрамина.

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

Сплошной.

Дизайн исследования

Многоцентровое открытое интервенционное двухвыборочное проспективное (период наблюдения — 3 мес) нерандомизированное контролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов оценивали антропометрические показатели (рост, МТ, окружность талии (ОТ)), проводили общее физикальное обследование, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), осмотр невролога, электроэнцефалографию (ЭЭГ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Затем всем выполняли фМРТ головного мозга с использованием зрительной парадигмы на фоне предшествующего 12-часового голодания.

После детального общесоматического осмотра пациентам основной группы назначали сибутрамин + МКЦ в начальной дозе 10 мг в день. Кроме того, были даны индивидуализированные рекомендации по рациональному низкокалорийному питанию и интенсификации физической активности.

В течение 90 дней участия в исследовании каждые 15 ± 5 дней при очном визите пациента в клинику проводилась оценка антропометрических показателей (рост, МТ, ИМТ, ОТ), общее физикальное обследование, измерение АД и ЧСС, опрос на предмет нежелательных явлений приема препарата (в случае их возникновения предполагалось повторное неврологическое обследование). При отсутствии снижения массы тела на 2 кг в течение 30 дней фармакотерапии пациентам увеличивали суточную дозу сибутрамина до 15 мг.

На 90 ± 1 день участия в исследовании, после последнего приема препарата, пациентам основной группы повторно проводили фМРТ головного мозга с использованием зрительной парадигмы на фоне предшествующего 12-часового голодания.

Методы

Проводилась электроэнцефалография с оценкой α -ритма и эпилептиформной активности в фоне и при функциональных нагрузках для исключения возможных нежелательных явлений при проведении фМРТ. Другие критерии исключения определялись по анамнестическим данным.

Протокол МРТ-исследования. Исследование было проведено на МР-томографе Siemens Magnetom Verio 3.0T. Протокол включал следующие режимы: T2-взвешенные изображения (для исключения структурного поражения

головного мозга), T1-MPRAGE (получение анатомических данных для последующего наложения функциональных данных), T2*GRE (градиентное эхо в аксиальной проекции для изображения функциональной активации).

фМРТ-парадигма. Исследование проводилось натощак утром, пациентам предлагалось в расслабленном состоянии, не совершая движений, наблюдать за экраном, демонстрирующим зрительную парадигму. Последняя представляет собой 8 блоков длительностью по 30 с каждый с чередованием изображений аппетитной высококалорийной пищи (торт, шоколад, мясное, рыбное жаркое, блины, молочный коктейль) и нейтральных пейзажей.

Анализ фМРТ-данных. Оценка полученных данных проводилась при помощи пакета для статистической обработки SPM12 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK). Объемы функциональных данных были усреднены и линейно корегистрированы с соответствующим анатомическим файлом (относительно стандартного пространства координат Монреальского неврологического института (Montreal Neurological Institute — MNI)). Данные представлены в виде цветных карт, наложенных на анатомическое представление структур, те же данные представлены в цифровом формате с указанием зоны активации (ее объема и координаты в стереотаксическом пространстве MNI). Анализ проводился индивидуально и по группам. Использовались программы WFU PickAtlas 2.4 (Functional MRI Laboratory, Wake Forest University School of Medicine); xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №6-3/18 от 25 июля 2018 года). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 13.0 (TIBCO Software Inc.). Описательная статистика представлена медианой, межквартильным интервалом и процентным соотношением. Эксплораторный анализ частот активации зон головного мозга, согласно данным фМРТ, проводился путем сравнения количества пациентов (%) с выявленной активностью в соответствующей зоне. Группы сравнивались между собой с помощью критерия Манна-Уитни по количественным признакам и с помощью двустороннего точного критерия Фишера по категориальным признакам. Значимость изменений показателей внутри групп оценивалась с помощью теста Вилкоксона. Статистически значимыми признавались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При динамической оценке неврологического статуса до и после оцениваемой терапии существенных изменений выявлено не было. В соматическом статусе через 3 мес лечения сибутрамином у 80% пациентов было отмечено клинически значимое ($\geq 5\%$) снижение МТ.

Таблица 1. Основная характеристика участников исследования

Показатель	Группа контроля (n=23)	Основная группа (n=30)	p
Пол, м/ж	11/12 (47,8%/52,2%)	26/4 (86,7%/13,3%)	0,006*
Возраст, лет	29 (26; 35)	31 (27,3; 36)	0,587
Рост, см	171 (164,5; 182,5)	166,5 (162; 174,5)	0,214
Вес, кг	65 (58; 74,5)	106 (95,8; 121,8)	<0,001*
Окружность талии, см	74 (67,5; 80)	109 (100; 114,8)	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	21,9 (20,4; 24,6)	37,5 (33,5; 41,9)	<0,001*

* Статистически значимые различия (двусторонний точный критерий Фишера для сравнения по полу; критерий Манна–Уитни для сравнения по остальным показателям).

Медиана снижения МТ составила -7,2 [-13,46; -5,37] кг, ИМТ — -7,2 [-13,49; -5,34] кг/м², ОТ — -6,9 [-11,88; -4,03] см, $p < 0,05$ (табл. 1).

По данным фМРТ с использованием пищевой парадигмы у пациентов с ожирением до лечения обнаружена заинтересованность следующих зон: в обоих полушариях большого мозга — затылочные доли (зрительная кора), верхняя теменная доля (7 ПБ) (вторичное чувствительное поле: представление движения, двумерно-пространственная локализация), ДЛПФК (9 и 46 ПБ, нижняя, средняя лобные извилины); в левом полушарии (ЛП) — нижняя теменная доля (40 ПБ) (интерпретация чувствительных стимулов, письмо, счет, пространственная ориентация), островковая доля (участвует в процессе обработки различных сенсорных импульсов: болевых, обонятельных, вкусовых, а также эмоций, поведенческих реакций), дорсомедиальная префронтальная кора (ДМПФК — верхняя, средняя лобные извилины), задние отделы таламуса (различные виды чувствительности, ноцицепция, интероцепция). Наибольший объем кластера наблюдался в области затылочных долей. Объем зон активации, координаты центров кластеров указаны в табл. 2 и на рис. 1.

После окончания приема сибутрамина повторно выполнялась фМРТ с использованием пищевой парадигмы. Для сравнения выбрали зоны с наибольшей активацией, отмеченной в первом исследовании, — затылочные доли, верхняя теменная доля (7 ПБ), ДЛПФК (9 и 46 ПБ); в левом полушарии — нижняя теменная доля (40 ПБ), ДМПФК, островковая доля, задние отделы таламуса (табл. 3, рис. 2).

Для дальнейшего анализа были привлечены результаты фМРТ участников исследования с нормальной массой тела, собранные на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» [8] (табл. 4).

Отрицательные значения показателей, приведенные в табл. 4 (в процентном выражении), свидетельствуют об уменьшении объема активации соответствующих зон головного мозга по сравнению с состоянием до лечения, положительные — об увеличении активации. Обращают на себя внимание показатели активации, выявленные в области затылочных долей (зрительная кора) у пациентов с ожирением. Исходно эти показатели были существенно выше, чем в контрольной группе; после лечения отмечалось уменьшение активации ниже установленных референсных значений.

По большинству исследованных кластеров выявлено снижение активации после лечения, за исключением

средней и верхней лобных извилин (ЛП) (ДМПФК), а также задних отделов таламуса (ЛП). В первом случае увеличение объема активации составило более 70%.

Сравнение показателей с контрольной группой выявило определенный паттерн различий, в соответствии с которым изначальные уровни активации в большинстве кластеров у пациентов были ниже установленных референсных значений. Тем не менее две зоны продемонстрировали иной характер изменений: в случае средней и верхней лобной извилин (ЛП) исходный объем активации был значительно выше показателей контрольной группы, а после лечения он оказался еще более высоким. В отношении нижней и средней лобных извилин в правом полушарии (ПП) наблюдалась обратная тенденция: исходно высокий уровень активации после лечения снижался и стремился к значениям, характерным для контрольной группы. При сравнении данных по объему активации кластеров в области верхней теменной доли билатерально обращают на себя внимание уменьшение активации после терапии сибутрамином, а также меньшая степень активации при сравнении с контрольными показателями. В области нижней теменной доли отмечается также снижение активации как после лечения, так и по сравнению со здоровыми. Островковая доля левого полушария в основной группе до лечения показала меньшую степень активации по сравнению с участниками с нормальным ИМТ и уменьшение степени активации после лечения.

Обращает на себя внимание более низкая степень активации в области таламуса слева у больных ожирением по сравнению с контрольной группой. На фоне приема сибутрамина отмечалось увеличение объема данной активации до (условно) референсных значений.

Нежелательные явления

В ходе наблюдения у 9 пациентов (30%) были зарегистрированы нежелательные явления в виде развития цефалгического синдрома на фоне приема препарата, сухости во рту, диареи, запоров, слабости и тревожности. Однократное повышение АД и ЧСС было зарегистрировано у 4 и 2 пациентов соответственно. Все нежелательные явления имели слабую степень выраженности, носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии. Серьезных нежелательных явлений в ходе проведенного исследования не отмечалось.

Таблица 2. Зоны активации пациентов до лечения при выполнении парадигмы (групповой анализ)

№	Зона активации	Координаты центра кластера			Объем	ПБ
		x	y	z		
1	Затылочные доли (ПП+ЛП)	-30	-79	-5	3068	
2	Верхняя теменная доля (ЛП)	-30	-58	58	105	7
3	Верхняя теменная доля (ПП)	33	-58	52	98	7
4	Нижняя теменная доля (ЛП)	-45	-37	55	40	40
5	Средняя, верхняя лобные извилины (ЛП)	-6	14	52	57	8
6	Островковая доля (ЛП)	-36	-4	13	18	
7	Нижняя лобная извилина (ЛП)	-48	8	31	48	9
8		-45	35	13	14	46
9	Нижняя, средняя лобная извилина (ПП)	54	14	34	29	9
10	Средняя лобная извилина (ПП)	48	47	13	8	10
11	Задние отделы таламуса (ЛП)	-9	-31	-2	5	

Примечание. ПП — правое полушарие; ЛП — левое полушарие. Объем зон активации указан в количестве активных вокселей. ПБ — поле Бродмана. Координаты центра кластера указаны в стереотаксическом пространстве MNI.

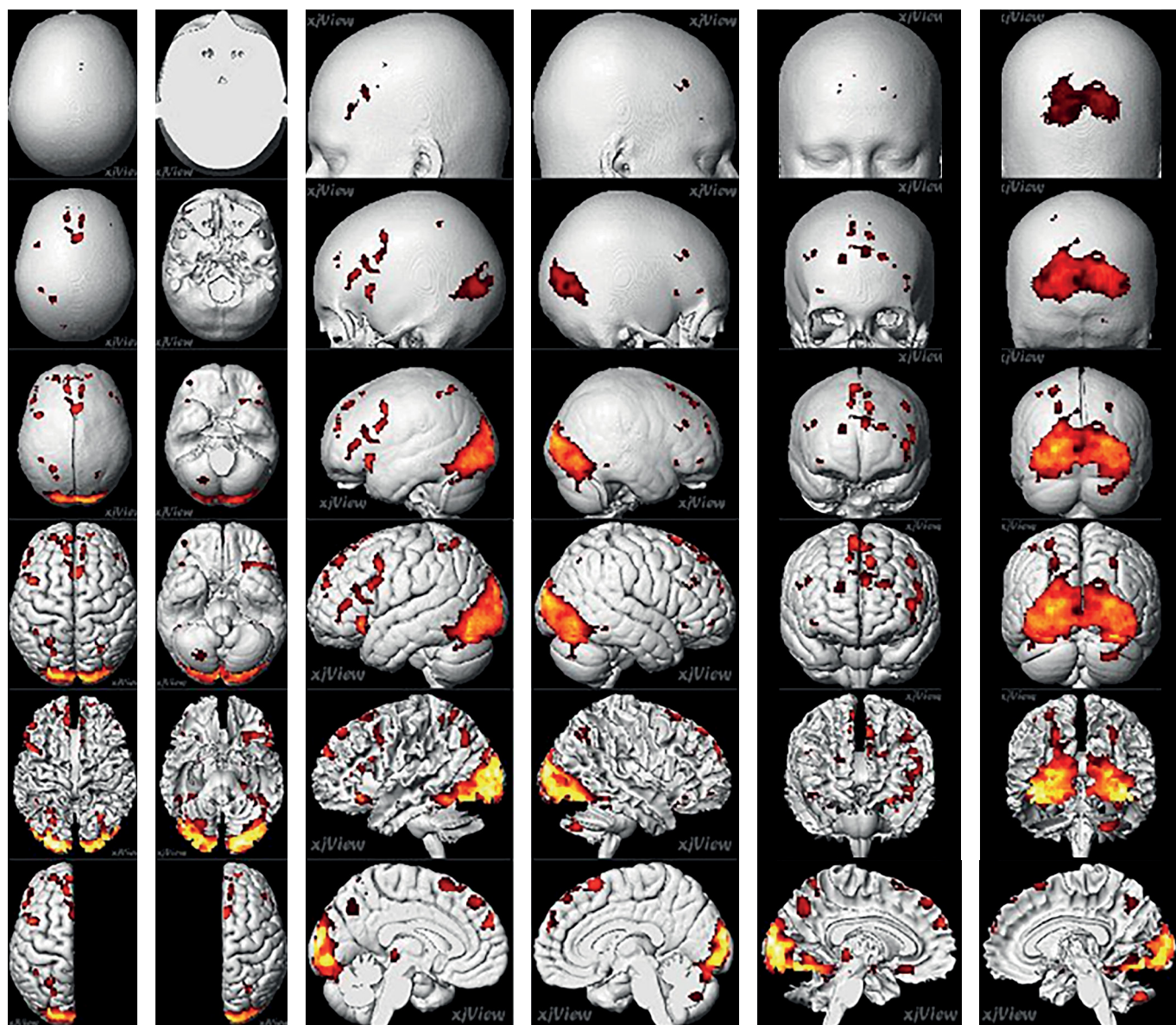


Рисунок 1. Зоны активации пациентов до лечения при выполнении парадигмы (групповой анализ).

Figure 1. Zones of activation of patients before treatment when performing the paradigm (group analysis).

Таблица 3. Зоны активации после лечения при выполнении парадигмы (групповой анализ)

№	Зона активации	Координаты центра кластера			Объем	ПБ
		x	y	z		
1	Затылочные доли (ПП+ЛП)	-30	-79	-5	1987	
2	Верхняя теменная доля (ЛП)	-30	-58	58	90	7
3	Верхняя теменная доля (ПП)	33	-58	52	78	7
4	Нижняя теменная доля (ЛП)	-45	-37	55	35	40
5	Средняя, верхняя лобные извилины (ЛП)	-6	14	52	98	8
6	Островковая доля (ЛП)	-36	-4	13	10	
7	Нижняя лобная извилина (ЛП)	-48	8	31	35	9
8		-45	35	13	10	46
9	Нижняя, средняя лобная извилина (ПП)	54	14	34	21	9
10	Средняя лобная извилина (ПП)	48	47	13	7	10
11	Задние отделы таламуса (ЛП)	-9	-31	-2	6	

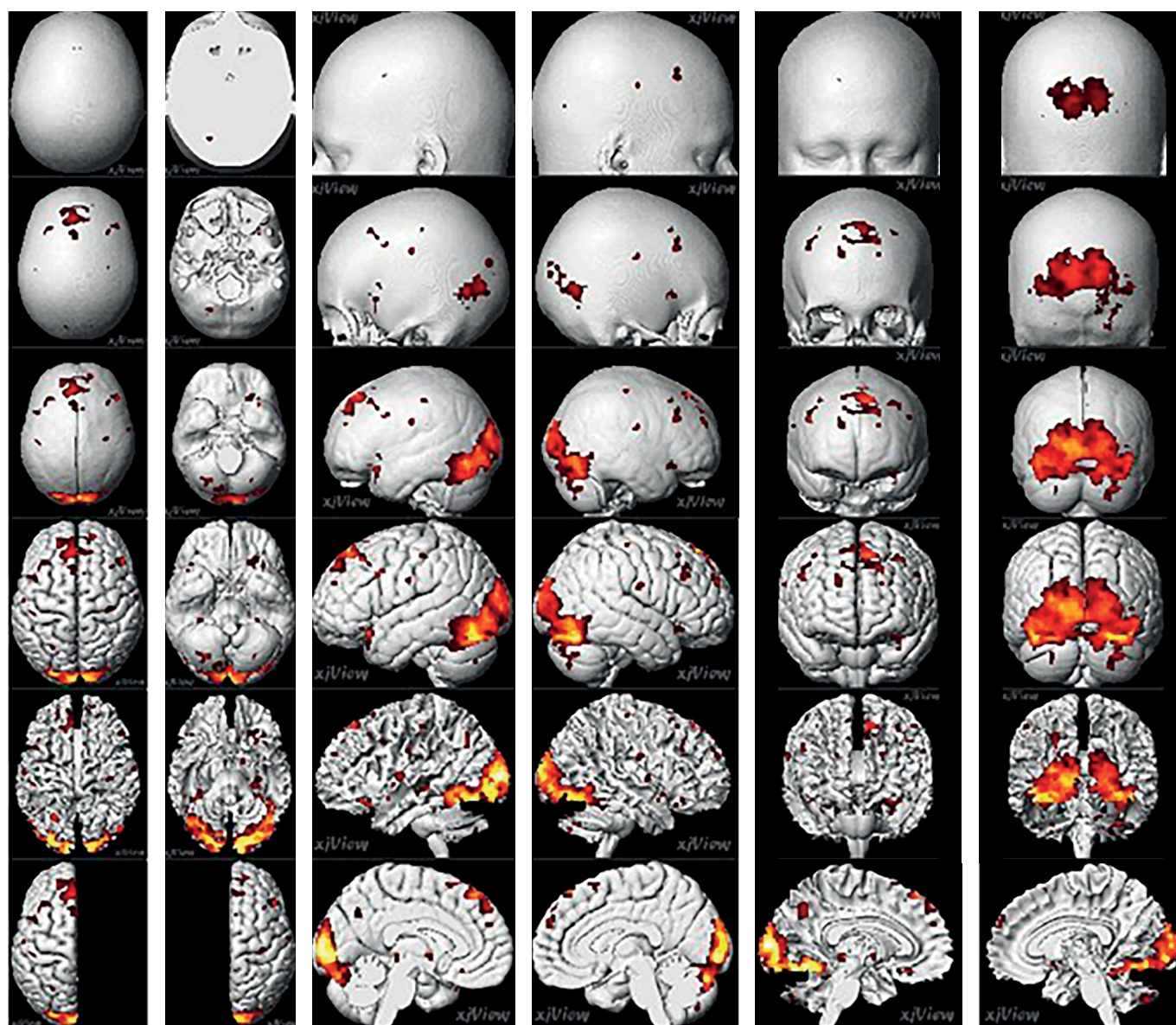


Рисунок 2. Зоны активации пациентов после лечения при выполнении парадигмы (групповой анализ).

Figure 2. Zones of activation of patients after treatment when performing the paradigm (group analysis).

Таблица 4. Сравнение данных фМРТ участников с нормальной массой тела и больных ожирением (до и после лечения сибутрамином)

№	Зона активации	Контрольная группа, число вокселей	Пациенты до лечения, число вокселей (% от референсных значений)	Пациенты после лечения, число вокселей (% от референсных значений)	Процентное изменение объема кластеров по сравнению с состоянием до лечения)
1	Затылочные доли (ПП+ЛП)	2650	3068 (115,8)	1987 (75)	-35,2
2	Верхняя теменная доля (ЛП)	124	105 (84,7)	90 (72,6)	-14,3
3	Верхняя теменная доля (ПП)	119	98 (82,4)	78 (65,5)	-20,4
4	Нижняя теменная доля (ЛП)	60	40 (66,7)	35 (58,3)	-12,5
5	Средняя, верхняя лобные извилины (ЛП)	11	57 (518,2)	98 (890,9)	71,9
6	Островковая доля (ЛП)	24	18 (75)	10 (41,7)	-44,4
7	Нижняя лобная извилина (ЛП)	57	48 (84,2)	35 (61,4)	-27,1
8		21	14 (66,7)	10 (47,6)	-28,6
9	Нижняя, средняя лобная извилина (ПП)	14	29 (207,1)	21 (150)	-27,6
10	Средняя лобная извилина (ПП)	6	8 (133,3)	7 (116,7)	-12,5
11	Задние отделы таламуса (ЛП)	9	5 (55,6)	6 (66,7)	20

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Пациенты набирались на базе двух эндокринологических учреждений в одном городе, при формировании небольшой выборки применялся неслучайный отбор.

Сопоставление с другими публикациями

Современные технологии нейровизуализации (фМРТ) способствуют идентификации анатомических структур и нейробиологических процессов, ассоциированных с регуляцией энергобаланса. Большинство подобных исследований основано на оценке данных фМРТ головного мозга с использованием пищевой парадигмы (визуализация аппетитных съедобных и несъедобных образов). По результатам этих работ показано, что ожирение характеризуется специфической неврологической триадой: 1) гиперактивность базальных структур мозга, преимущественно миндалины и стриатума, в ответ на пищевые стимулы (повышение мотивации к приему вкусной пищи); 2) снижение активности системы ингибиторного контроля, реализуемого префронтальной корой; 3) нарушения функции interoцептивной сенсорной системы, контролируемой островковой долей мозга (дефект восприятия гомеостатических сигналов регуляции аппетита) [12]. По данным нашего исследования, до назначения фармакотерапии у больных ожирением по сравнению с контрольной группой прежде всего обращала на себя внимание чрезмерная активность затылочных долей (зрительная кора), что указывает (возможно) на более значимую эмоциональную реакцию в ответ на демонстрацию высококалорийной пищи. Подобные результаты представлены и в зарубежных работах [13].

Кроме того, у пациентов с ожирением до лечения обнаружена заинтересованность следующих зон: в обоих полушариях большого мозга — верхняя теменная доля,

ДЛПФК; в ЛП — нижняя теменная доля, островковая доля (помимо процесса обработки различных сенсорных импульсов, в том числе обонятельных и вкусовых, участвует в регуляции эмоций, поведенческих реакций и мотивации), ДМПФК, задние отделы таламуса (различные виды чувствительности, ноцицепция, интероцепция).

На фоне применения препарата сибутрамин+МКЦ (Редуксин®) в течение 3 мес клинически значимое снижение МТ отмечено у 80% больных. С учетом динамики показателей ОТ, снижение МТ было преимущественно за счет уменьшения количества висцерального жира. Через 3 мес приема препарата наиболее существенные изменения функциональной активности отмечены в следующих регионах мозга: 1) затылочные доли (снижение активации на 35,2%); 2) островок, ЛП (снижение на 44,4%); 3) средняя и верхняя лобные извилины, ЛП (увеличение активации на 70%). Снижение активации в области затылочных долей, вероятно, может свидетельствовать об уменьшении выраженности эмоциональной реакции больных в ответ на демонстрацию особо вкусной пищи. Более низкую активность островковой доли на фоне лечения можно интерпретировать как уменьшение мотивации к приему высококалорийной еды.

ДМПФК (средняя и верхняя лобные извилины, — 8,10 поля Бродмана) является ответственной за различные аспекты интеллектуальной деятельности, такие как мышление, намерение, убеждение, оценка собственного психического состояния, способность к социальному взаимодействию, эмпатии, сотрудничеству с другими людьми, обману, сочувствию. Ряд исследований фМРТ отчетливо продемонстрировали связь данной области с когнитивным контролем. ДМПФК является своего рода интегративным центром «социальной сети» мозга. Это наиболее поздний в филогенетическом отношении отдел мозга, развившийся в результате необходимости человека участвовать в сложных социокультурных взаимодействиях с другими людьми,

анализировать намерения и предсказывать контекстное поведение других и корректировать собственное. Согласно исследованиям, данная область активируется, когда испытуемый принимает решение не продолжать азартную игру, чтобы не увеличивать потери, то есть принимает непосредственное участие в реализации торможения в ответ на различные стимулы в окружающей среде [14, 15]. Согласно некоторым авторам, нижняя лобная извилина (ПБ 9) входит в состав ДЛПФК [16]. ДЛПФК получает сенсорную информацию о самом организме и об окружающей среде, а также сигналы от лимбической системы. Эта область мозга ответственной за принятие решений, а также участвует во многих процессах исполнительного контроля [17].

Полученные нами данные о почти двукратном увеличении активации в области ДМПФК (ЛП) на фоне введенного курса лечения косвенно свидетельствует об улучшении контроля пищевого поведения со стороны ЦНС, а учитывая эффективное снижение массы тела, можно предположить причинно-следственную связь между динамическими изменениями этих показателей. Повышение активации в данном регионе у больных на фоне лечения ожирения отмечено и в других работах, в частности, после проведения бариатрической операции [18]. В настоящее время для исследователей по-прежнему остается открытым вопрос, что является первичным: развитие изменений в поведении и набор МТ с последующей перестройкой функциональных сетей головного мозга, либо изначально иная организация нейронально-го взаимодействия, которая приводит к ожирению.

Ограничения исследования

Исследование было открытым, не плацебо-контролируемым. Тем не менее, с учетом трудоемкости использованных инструментальных методов, количество обследованных больных в целом было сопоставимо с объемом выборок, изучавшихся в аналогичных зарубежных работах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое исследование активности головного мозга с помощью фМРТ у больных ожирением показало,

что на фоне лечения препаратом сибутрамин+МКЦ (Редуксин®) уменьшение МТ сопровождается снижением активации в проекции затылочных долей и левой островковой доли мозга, повышением активации в области левой ДМПФК. Эти данные могут свидетельствовать о снижении эмоционального восприятия высококалорийной пищи, уменьшении мотивации к ее приему, повышении когнитивного контроля, что косвенно говорит об эффективности препарата Редуксин® в отношении основных типов нарушения пищевого поведения. В целом отмеченная динамика функциональной активности головного мозга у больных ожирением на фоне подобной терапии может быть расценена как положительное изменение ранее сформировавшихся паттернов пищевого поведения, что способствует эффективному снижению МТ и сохранению достигнутого результата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование имело спонсорскую поддержку от компании «Промомед ДМ», спонсор не оказывал влияния на выбор материалов для публикации и интерпретацию результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Кузнецова П.И. — сбор и обработка материалов, неврологическая составляющая исследования, анализ полученных данных, написание текста; Романцова Т.И. — концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных данных, написание текста, административная поддержка; Цветкова Е.С. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Логвинова О.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Кремнева Е.И. — сбор и обработка материалов, предоставление материалов фМРТ исследования, интерпретация данных, написание текста; Трошина Е.А. — концепция и дизайн исследования, административная поддержка, внесение правок в статью; Танахан М.М. — концепция и дизайн исследования, написание текста, административная поддержка, окончательное одобрение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Obesity and Overweight. World Health Organization, July 2016. (cited 2017 June 11). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Your Weight and Diabetes. Obesity Society. Feb. 2015. (cited 2017 June 11). Available from: <http://www.obesity.org/content/weight-diabetes>.
3. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 4-11. doi: 10.14341/DM12286. [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes Mellit*. 2020;23(1):4-11. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286>
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
5. Clemmensen C, Müller T, Woods S, et al. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*. 2017;168(5):758-774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.025>
6. Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill J, et al. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake. *Adv Nutr*. 2015;6(4):474-486. doi: <https://doi.org/10.3945/an.115.008268>.
7. Farr O, Mantzoros C. Old and new tools to study human brain physiology: Current state, future directions and implications for metabolic regulation. *Metabolism*. 2019;99:p.iii-viii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153957>.
8. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н., и др. ФМРТ-картирование алиментарных зон головного мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2015. — Т. 9. — №1. — С. 32-36. [Kremneva EI, Suslin AS, Govorin AN, et al. Mapping of the brain regions responsible for eating behavior regulation with functional MRI. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2015;9(1):32-36 (In Russ.)).
9. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin*. 2015;8:1-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.016>.

10. Talbot PS, Bradley S, Clarke CP, et al. Brain Serotonin Transporter Occupancy by Oral Sibutramine Dosed to Steady State: A PET Study Using 11C-DASB in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2009;35(3):741-51. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/npp.2009.182>.
11. Fletcher PC, Napolitano A, Skeggs A, et al. Distinct Modulatory Effects of Satiety and Sibutramine on Brain Responses to Food Images in Humans: A Double Dissociation across Hypothalamus, Amygdala, and Ventral Striatum. *J Neurosci*. 2010;30(43):14346-55. doi: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3323-10.2010>.
12. Chen R, Li, Turel O, et al. Decision Making Deficits in Relation to Food Cues Influence Obesity: A Triadic Neural Model of Problematic Eating. *Front Psychiatry*. 2018;9:264. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00264>.
13. Meng X, Huang D, Ao H, et al. Food cue recruits increased reward processing and decreased inhibitory control processing in the obese/overweight: An activation likelihood estimation meta-analysis of fMRI studies. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(2):127-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.02.00>.
14. Isoda M, Noritake A. What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Front Neurosci*. 2013;7:232. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00232>.
15. Steward T, Miranda-Olivos R, Soriano-Mas C, Fernández-Aranda F. Neuroendocrinological mechanisms underlying impulsive and compulsive behaviors in obesity: a narrative review of fMRI studies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):263-272. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09515-x>.
16. Carlen M. What constitutes the prefrontal cortex? *Science*. 2017;358(6362):478-482. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aan8868>.
17. Lowe CJ, Reichelt AC, Hall PA. The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective. *Trends Cogn Sci*. 2019;23(4):349-361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.005>.
18. Schmidt L, Medarwar E, Aron-Wisniewsky J, et al. The brain's hedonic valuation system's resting-state connectivity predicts weight loss and correlates with leptin. *BioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921098>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Кузнецова Полина Игоревна**, к.м.н. [Polina I. Kuznetsova, MD, PhD]; адрес: Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80 [address: Volokolamskoye shosse, 80, 1125367 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>; eLibrary SPIN: 5105-5173; e-mail: angioneurology0@gmail.com

Танашян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., профессор [Marine M. Tanashyan, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; eLibrary SPIN: 7191-1163; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [Tatiana I. Romantsova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Цветкова Евдокия Сергеевна [Evdokiia S. Tsvetkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5421-0981>; eLibrary SPIN: 9047-4183; e-mail: evatsvetkova.md@gmail.com

Кремнева Елена Игоревна, к.м.н. [Elena I. Kremneva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>; eLibrary SPIN: 8799-8092; e-mail: kremneva@neurology.ru

Логвинова Оксана Викторовна, к.м.н. [Oksana V. Logvinova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-7323>; eLibrary SPIN: 7376-3911; e-mail: dr.logvinova@yandex.ru

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:

Кузнецова П.И., Танашян М.М., Романцова Т.И., Цветкова Е.С., Кремнева Е.И., Логвинова О.В., Трошина Е.А. Функциональная МР-томография головного мозга на фоне медикаментозной коррекции ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 74-82. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12810>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsova PI, Tanashyan MM, Romantsova TI, Tsvetkova ES, Kremneva EI, Logvinova OV, Troshina EA. Functional brain MRI in the setting of drug correction of obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):74-82. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12810>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АМПЛИТУДНО-ФАЗОВЫХ ПАРАМЕТРОВ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



© А.Е. Южакова^{1*}, А.А. Нелаева², Ю.В. Нелаева², Д.Г. Губин²

¹Многопрофильный консультативно-диагностический центр, Тюмень, Россия

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Обоснование. При развитии висцерального ожирения на фоне инсулинорезистентности (ИР) прогрессируют липо- и глюкозотоксичность в тканях, что нарушает метаболический баланс организма и является основным фактором развития сахарного диабета 2 типа (СД2). На сегодняшний день растет количество публикаций, освещающих вопрос роли циркадианных ритмов в контроле глюконеогенеза и липогенеза. В контексте развития СД2 все чаще упоминают процесс рассогласования ритмов (десинхроноз), для диагностики которого применяется расчет амплитудно-фазовых параметров. Таким образом, изучение нарушений циркадианных ритмов с помощью амплитудно-фазовых параметров и факторов, влияющих на них, представляет особый интерес у лиц с висцеральным ожирением, предиабетом, так как полученные данные могут быть применены в качестве маркеров доклинической диагностики СД2.

Цель. Выявить значимые различия параметров (амплитуды, акрофазы) циркадианных ритмов (гликемии натощак, базальной температуры тела, частоты сердечных сокращений) как маркеров десинхроноза в группах без нарушений углеводного обмена, но с наличием висцерального ожирения, предиабетом (нарушение гликемии натощак, тест на нарушенной толерантности к глюкозе) и СД2.

Материалы и методы. Исследование проведено у лиц, имеющих висцеральное ожирение, а также наличие предиабета или СД2, со стажем заболевания не более 5 лет. В соответствии с дизайном исследования каждые 3 ч в течение суток участники в домашних условиях производили самостоятельные измерения гликемии (с помощью индивидуальных глюкометров), базальной температуры тела (БТТ) в подмышечной впадине (с применением ртутного термометра) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (с помощью электронного тонометра) с фиксацией результатов в дневниках самоконтроля. Оценку циркадианных ритмов изучаемых показателей осуществляли с использованием основных хронобиологических параметров (MESOR — Midline Estimating Statistic of Rhythm, амплитуды колебаний ритма, акрофазы — времени максимума функции) с помощью косинор-анализа с построением эллипсов доверия.

Результаты. Из 120 участников исследования женщин было 73%, а мужчин — 27%. Средний возраст участников — 58,6 [52,2; 56,7] года, ИМТ — 31,3 [29,7; 33,9] кг/м² и наличие висцерального ожирения — объем талии 100 [93,8; 104,7] см. При проведении косинор-анализа суточные ритмы физиологических показателей гликемии натощак, БТТ и ЧСС имеют отклонения от нормальных уже в группе с висцеральным ожирением без нарушений углеводного обмена и предиабетом в виде сокращения амплитуды суточных ритмов ($p < 0,001$) со смещением их акрофаз ($p < 0,001$), отсутствия динамики снижения ночной БТТ ($p < 0,001$).

Заключение. Интегральные амплитудно-фазовые параметры циркадианных ритмов физиологических показателей (гликемии натощак, БТТ, ЧСС) как маркеры десинхроноза могут применяться при наличии висцерального ожирения для доклинической диагностики предиабета и СД2, что будет иметь профилактическую направленность. Данный метод хронодиагностики может быть полезен в центрах здоровья и профилактики для лиц, входящих в группу риска развития СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; предиабет; сахарный диабет 2 типа; циркадианные ритмы; амплитуда; акрофаза; десинхроноз.

USING AMPLITUDE-PHASE PARAMETERS OF CIRCADIAN RHYTHMS AS DIAGNOSTIC MARKERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

© Anna E. Yuzhakova^{1*}, Alsu A. Nelaeva², Yuliya V. Nelaeva², Denis G. Gubin²

¹Multiprofile Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

BACKGROUND: With the development of visceral obesity, against the background of insulin resistance (IR), lipo- and glucose toxicity in tissues progresses, which disrupts the metabolic balance of the body, and is the main factor in the development of type 2 diabetes mellitus (DM2). To date, a growing number of publications highlighting the role of circadian rhythms in the control of gluconeogenesis and lipogenesis. In the context of the development of DM2, the process of rhythm mismatch (desynchronization) is increasingly mentioned, for the diagnosis of which the calculation of amplitude-phase parameters is used. Thus, the study of circadian rhythm disturbances using amplitude-phase parameters and factors influencing them is of particular interest in individuals with visceral obesity and prediabetes, since the data obtained can be used as markers for pre-clinical diagnosis of DM2.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 23.07.2021. Accepted: 23.03.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №1. – С. 83-91

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12781>

Obesity and metabolism. 2022;19(1):83-91



AIM: To identify significant differences in the parameters (amplitude, acrophase) of circadian rhythms (fasting glycemia, basal body temperature, heart rate) as markers of desynchronization in groups without carbohydrate metabolism disorders, but with the presence of visceral obesity, prediabetes (impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance test) and DM2 and obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in individuals with visceral obesity, as well as the presence of prediabetes or DM2, with a disease experience of not more than 5 years. In accordance with the study design, every 3 hours during the day, the participants made self-measurements of blood glucose at home (using individual glucometers), basal body temperature (BTT) in the armpit (using a mercury thermometer) and heart rate (HR) (with the help of an electronic tonometer), with the fixation of the results in self-control diaries. To assess the reliability of the circadian rhythms of the studied indicators, the interpretation of chronobiological parameters (MESORa-Midline Estimating Statistic of Rhythm; amplitude; acrophase) was carried out using a single cosinor analysis.

RESULTS: Of the 120 study participants, 73% were women and 27% were men. Mean age of participants was 58.6 [52.2; 56.7] years, BMI 31.3 [29.7; 33.9] and presence of visceral obesity WC 100 [93.8; 104.7]. When conducting cosinor analysis, the daily rhythms of physiological indicators of fasting glycemia, BTT and heart rate differ from normal already in the group with visceral obesity without carbohydrate metabolism disorders and prediabetes, in the form of a decrease in the amplitude of daily rhythms ($p < 0.001$), with a shift in their acrophases ($p < 0.001$), no dynamics of night BBT decrease ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Integral amplitude-phase parameters of circadian rhythms of physiological parameters (fasting glycemia, basal body temperature, heart rate), as markers of desynchronization, can be used in the presence of visceral obesity for preclinical diagnosis of prediabetes and DM2, which will have a preventive focus. This method of chronodiagnostics can be useful in health and prevention centers for people at risk of developing DM2.

KEYWORDS: obesity; prediabetes; type 2 diabetes; circadian rhythms; amplitude; acrophase; desynchronization.

ОБОСНОВАНИЕ

Неуклонный рост распространенности висцерального ожирения представляет угрозу здоровью, так как является основным фактором риска многих хронических заболеваний, в частности сахарного диабета 2 типа (СД2) [1, 2]. Так, при развитии висцерального ожирения на фоне инсулинорезистентности (ИР) прогрессируют липо- и глюкозотоксичность в тканях, что нарушает метаболический баланс организма в целом [2, 3]. Данный механизм можно сравнить с «бомбой замедленного действия», ведь в таком метаболическом неблагополучии до постановки диагноза СД2 человек может находиться в течение 10–15 лет [4]. Для того чтобы предотвратить точку невозврата, современные принципы диагностики должны рассматривать дополнительные ранние маркеры, сигнализирующие о начавшемся неблагополучии. На сегодняшний день растет количество публикаций, освещающих вопрос роли циркадианных ритмов в контроле глюконеогенеза и липогенеза [5]. В контексте развития СД2 все чаще упоминают рассогласование ритмов (десинхроноз), которое может происходить под действием внешних (например, нарушение гигиены сна) и внутренних факторов (например, ИР) [6–8]. Для диагностики десинхроноза применяется расчет амплитудно-фазовых параметров, так как именно амплитуда ритма при использовании корректного математического анализа является важнейшим интегральным показателем циркадианных ритмов [9]. Таким образом, изучение нарушений циркадианных ритмов с помощью амплитудно-фазовых параметров и факторов, влияющих на них, представляет особый интерес у лиц с висцеральным ожирением, предиабетом, так как полученные данные могут быть применены в качестве маркеров доклинической диагностики СД2.

ЦЕЛЬ

Выявить значимые различия параметров (амплитуды, акрофазы) циркадианных ритмов (гликемии натощак, базальной температуры тела, частоты сердечных сокраще-

ний) как маркеров десинхроноза в группах без нарушений углеводного обмена, но с наличием висцерального ожирения, предиабетом (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе) и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр».

Время исследования. 10.2016–04.2017. Для получения более достоверных результатов был выбран осенне-зимний период, так как, согласно литературным данным, он соответствует наиболее высоким колебаниям суточного ритма глюкозы натощак у лиц с СД2 и без него [10, 11].

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучались 3 популяции.

1. С висцеральным ожирением, без нарушений углеводного обмена.

Критерии включения для 1-й популяции: возраст 50–65 лет, окружность талии (ОТ) у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, ожирение 1-й степени.

Критерии исключения для 1-й популяции: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, ранние нарушения углеводного обмена, СД1 и СД2, вирусные гепатиты, артериальная гипертония 2–3-й степени, ожирение 2–3-й степени.

2. С висцеральным ожирением и предиабетом (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе, их сочетание).

Критерии включения для 2-й популяции: возраст 50–65 лет, ОТ у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, ожирение 1-й степени, стаж предиабета не более 5 лет.

Критерии исключения для 2-й популяции: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового

кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, СД1 и СД2, вирусные гепатиты, артериальная гипертония 2–3-й степени, ожирение 2–3-й степени.

3. С висцеральным ожирением и с наличием СД2.

Критерии включения для 3-й популяции: возраст 50–65 лет, ОТ у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, ожирение 1-й степени, стаж СД2 не более 5 лет.

Критерии исключения для 3-й популяции: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, СД 1 типа, вирусные гепатиты, артериальная гипертония 2–3-й степени, ожирение 2–3-й степени.

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

Произвольный.

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное одномоментное трехвыборочное несравнительное.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

В соответствии с дизайном исследования каждые 3 ч в течение 1 сут участники в домашних условиях производили самостоятельные измерения гликемии натошак, базальную температуру тела (БТТ) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) с фиксацией результатов в дневниках самоконтроля и заполняли опросник-тест Хорна–Остберга на бумажном носителе для определения хронотипа.

Методы

Для соответствия критериям включения/исключения участники исследования заполняли анкету с указанием возраста, антропометрических параметров (вес, кг; рост, см; ОТ, см), даты постановки диагноза нарушений углеводного обмена, анамнестических данных (наличие артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, острого/перенесенного инфаркта миокарда в течение 1 года, острого нарушения мозгового кровообращения, вирусных гепатитов), кроме того, проводился анализ первичной медицинской документации.

Для реализации поставленной цели нами были проанализированы суточные ритмы интегральных физиологических показателей — гликемии натошак, БТТ и ЧСС. Выбор данных показателей был обусловлен тем, что высокая ЧСС в покое и низкая вариабельность сердечного ритма относятся к доступным маркерам вегетативного дисбаланса при наличии висцерального ожирения и СД2 [12, 13]. А суточный ритм БТТ/кожи является золотым стандартом в хронофизиологии и применяется для оценки энергетического обмена и функционирования эндокринной системы [14].

Все участники исследования были обучены самостоятельному измерению гликемии с помощью индивидуальных глюкометров («Сателлит», Россия), БТТ в подмышечной впадине с применением ртутного термометра (AMRUS TVY-120, США) и ЧСС с помощью полуавтоматического тонометра (AND UA-604, Россия). В соответствии с дизайном исследования каждые 3 ч в течение 1 сут

участники в домашних условиях производили самостоятельные измерения данных показателей с фиксацией результатов в дневниках самоконтроля. Для исключения возможности фазового сдвига циркадианного ритма, связанного с особенностями режима сна и хронотипа, все участники заполняли дневник с фиксацией времени отхода ко сну и опросник-тест Хорна–Остберга [15]. По количеству набранных баллов в тесте Хорна–Остберга выделяют 3 основных хронотипа: определенно утренний тип — 70–86; умеренный утренний тип — 59–69, «жаворонки», умеренный вечерний тип — 31–41; определенно вечерний тип 16–39, «совы» и промежуточный тип — 42–58, «голуби». Тест состоит из 19 уточняющих вопросов, позволяющих определить организацию физиологических функций организма и его способность к адаптации. Для оценки хронобиологических параметров (амплитуды, акрофазы, MESOR — Midline Estimating Statistic of Rhythm) изучаемых суточных ритмов гликемии, БТТ и ЧСС применялся косинор-анализ с пакетом программ rCATkit, University of Minnesota [16]. Входной информацией для него стали хронограммы на основе 8 измерений, где амплитуда и акрофаза были представлены в виде доверительного интервала.

Статистический анализ

Математическая обработка данных осуществлялась в программах SPSS 22.0, STATISTICA 6. Данные в работе представлены в виде абсолютных чисел и средних значений, для сравнения выборок использовался дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, критическое значение уровня значимости считали равным 0,05. Хронобиологические параметры (MESOR; амплитуда; акрофаза) исследовали с помощью косинор-анализа с проведением F-теста для оценки достоверности ритма, параметрического теста Бингама [16]. Расчет необходимого объема выборки осуществляли с учетом литературных данных о распространенности нарушений углеводного обмена [1] и с помощью формулы [17]:

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

где n — значение выборки; t — доверительный коэффициент (1,96); M — полученный процент от общего объема обследованных; Δ — размер неточности (5%). Далее подвыборка была сформирована произвольным способом из участников, отвечающих критериям включения.

Этическая экспертиза

Локальный Этический комитет при ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России 17.09.2016 принял положительное решение относительно возможности проведения данного клинического исследования. Исследование проводилось с заполнением информированного согласия на участие всех обследованных лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены лица ($n=120$) в возрасте от 50 до 65 лет, с наличием висцерального ожирения — ОТ 98,0 [90,2; 103,7] см в группе без нарушений углеводного обмена ($n=40$), ОТ 98,0 [89,0; 104,7] см с предиабетом ($n=40$) и ОТ 104,1 [102,3; 105,7] см в группе с СД2 ($n=40$) ($p<0,0001$), средним ИМТ 31,35±3,80 кг/м², из них 75% женщин и 25% мужчин. С помощью данных

теста Хорна–Остберга удалось выявить, что 63% участников исследования имели промежуточный хронотип («голуби»), 24% — утренний («жаворонки») и 13% — вечерний («совы»). Тем не менее во всех группах были зафиксированы поздний отход ко сну (22.50–00.29 ч, 22.30–00.29 ч и 22.45–00.29 ч соответственно; $p<0,001$) и увеличение продолжительности сна (08.14 ч, 09.00 ч и 08.38 ч; $p=0,002$). Для лучшей визуализации полученных результатов основные хронобиологические параметры суточных ритмов гликемии натошак, БТТ и ЧСС у лиц без ожирения и нарушений углеводного обмена приведены в таблице 1.

Суточный паттерн гликемии натошак в исследовании выглядел следующим образом: изменение циркадиан-ных ритмов гликемии натошак фиксировалось у обследованных в виде смещения времени начала утреннего подъема гликемии (08.00 ч, $p<0,001$), смещения ее максимальных значений (акрофазы) без нарушений углеводного обмена (21.30–02.00 ч; $p<0,001$), при предиабете (15.30–23.00 ч; $p=0,013$) и СД2 (13.00–19.00 ч; $p=0,009$); снижение амплитуды гликемии натошак в группах 0,25°; 0,36° и 0,47° соответственно, $p<0,001$. По литературным данным, подъем уровня глюкозы в крови совпадает с пробуждением, что происходит в результате активации гипоталамо-печеночной связи, опосредованно, через мелатонин, с включением глюконеогенеза. Фактическое время пробуждения у 90% лиц с утренним и 54% с промежуточным хронотипом приходилось на временной интервал 6.00–7.00 ч, что позволяет говорить об изменении циркадианного ритма гликемии натошак [18].

При проведении косинор-анализа в группах без нарушений углеводного обмена, с предиабетом и СД2 было выявлено, что MESOR гликемии натошак оставался высоким как в период бодрствования, так и в период сна [F (1,58)=11,55; $p=0,0012$], амплитуда уменьшалась [F (1,58)=5,39; $p=0,024$], акрофаза смещалась [F (2,114)=3,70; $p=0,0278$]. Для наглядности значения MESOR, амплитуды и акрофазы гликемии натошак в группах представлены на рисунке 1.

Суточный паттерн БТТ имел более выраженные отличия между группами с предиабетом и СД2 [F (1,483)=81,50; $p<0,0001$]. Так, произошло смещение времени начала роста БТТ в группах без нарушений углеводного обмена с 02.00 ч, предиабета с 08.00 ч и СД2 с 05.00 ч ($p<0,001$); уровень срединной ритма БТТ в группах составил 36,1°,

36,2°, 36,4° соответственно ($p<0,001$); снижение амплитуды БТТ суточного ритма 0,21°, 0,18°, 0,048° соответственно ($p=0,004$). Косинор-анализ показал изменения суточного паттерна БТТ, а именно срединный ритм был значительно выше в группе с СД2, чем в группе с предиабетом [F (1,69)=9,02; $p=0,0037$], и наоборот, суточная амплитуда ($p=0,004$) и акрофаза в группе с СД2 были минимальными ($p=0,01$) [F (2,136)=4,53; $p=0,0012$] (рис. 2).

Суточный паттерн ЧСС в группах был представлен увеличением значения среднесуточного уровня ЧСС (65,1±0,11, 70,9±0,24 и 77,3±0,13 в минуту соответственно; $p<0,001$), со снижением суточной амплитуды (4,7, 3,1 и 1,65 соответственно; $p<0,001$) и фазовой стабильности (16–17.00, 13–18 и 10–14.30 ч соответственно; $p<0,001$). С помощью косинор-анализа удалось обнаружить статистически значимые изменения в группе с предиабетом, так, MESOR увеличился по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена [F (1,58)=9,87; $p<0,0026$], амплитуда уменьшилась [F (1,58)=4,67, $p=0,0035$], акрофаза сместилась [F (2,114)=3,95, $p=0,022$]. А в группе СД2 данные параметры показали более выраженные отклонения — MESOR [F (1,69)=13,88; $p=0,0004$], амплитуда [F (1,69)=4,90; $p<0,003$] и акрофаза [F (2,136)=4,44; $p<0,014$] (рис. 3).

Нежелательных явлений в ходе проводимого исследования зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор лиц, принявших участие в исследовании, осуществлялся в городских поликлиниках города Тюмени. Полученные данные можно экстраполировать на популяцию возрастного диапазона от 50 до 65 лет с наличием висцерального ожирения и/или наличием нарушений углеводного обмена, при условии отсутствия ночных смен в графике работы (т.к. данное исследование у данной категории людей не проводилось).

Сопоставление с другими публикациями

В зарубежных научных публикациях (Zimmet P. et al., 2019) сообщается, что нарушение суточных ритмов может предшествовать развитию нарушений углеводного обмена [20], что удалось продемонстрировать и в нашей работе. Хотелось бы подчеркнуть, что на момент проведения

Таблица 1. Характеристика хронобиологических параметров суточных ритмов

Параметры	Гликемия натошак	Базальная температура тела	Частота сердечных сокращений
MESOR	4,4±0,09 ммоль/л	36,8°C	72,58±1,72 уд/мин
Амплитуда	Вариабельна	От 3,0 до 6,5°	10,23±1,29 уд/мин
Акрофаза	16.00–20.00 ч	12.00–18.00 ч	13–17 ч
Рост уровня показателей	С 06.00 ч	С 04.00 ч	После пробуждения
Тенденция к снижению показателей	С 20.00 ч	С 18.00 ч	С 21.00 ч

Примечание: MESOR — среднесуточный уровень исследуемого показателя.

Данные представлены в виде абсолютных и средних значений, уровень статистической значимости $p<0,05$.

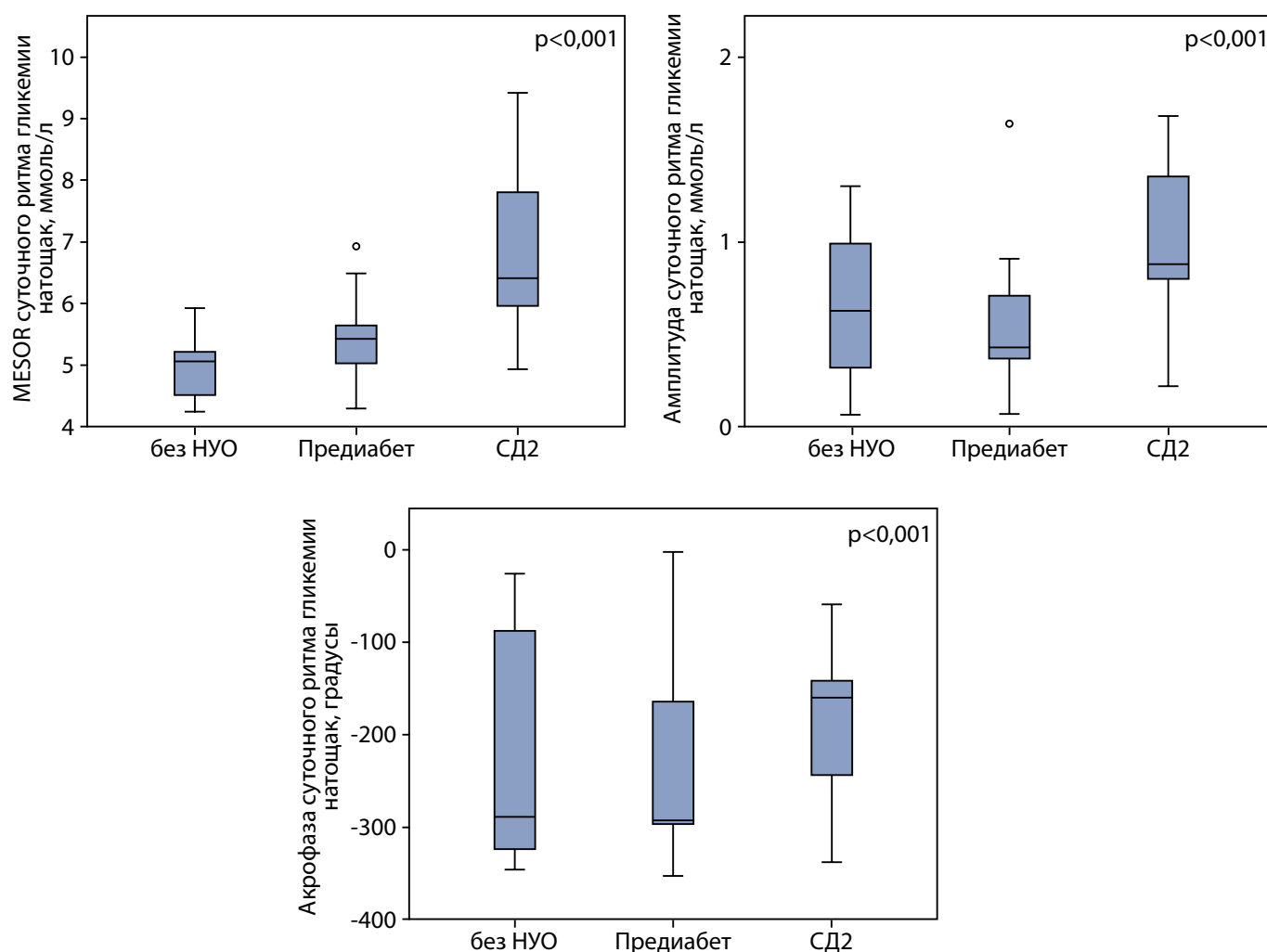


Рисунок 1. Значения суточного ритма гликемии в группах.

Примечание. Без НУО — без нарушений углеводного обмена; предиабет — нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе и их сочетание; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

MESOR — среднесуточное значение ритма гликемии натощак; амплитуда суточного ритма гликемии натощак — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от MESOR; акрофаза суточного ритма гликемии натощак — момент времени максимального значения показателя в периоде. Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиля], уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Figure 1. Values of the daily rhythm of glycemia in groups.

нашего исследования по изучению связи нарушений амплитудно-фазовых интегральных параметров физиологических показателей гликемии натощак, БТТ и ЧСС, отражающих выраженность нарушений углеводного обмена, в международных базах данных аналогичных работ не было. Итак, изменения циркадианного ритма гликемии натощак имеют место уже в группе без нарушений углеводного обмена, что при наличии висцерального ожирения можно объяснить состоянием ИР [3, 20]. Изменения суточного ритма БТТ имеют место у лиц без нарушений углеводного обмена на фоне висцерального ожирения, приобретая более выраженный характер в группе с предиабетом и СД2. Данный феномен, по мнению зарубежных авторов (Bastardot F., 2020; C.J. Morris, 2015), можно объяснить нарушением процессов терморегуляции и теплоотдачи. Так, при ожирении без нарушений углеводного обмена нарушается процесс теплоотдачи на периферии, а при присоединении СД2 снижается способность рассеивания тепла, в том числе за счет развития вегетативной дисфункции, поэтому период преоблада-

ния высокой БТТ увеличивается [21]. Нарушения суточного ритма ЧСС также связаны с состоянием ИР и могут рассматриваться как маркер вегетативной дисфункции как у лиц с висцеральным ожирением, так и при диагностированном СД2 (Аничков Д.А., Шостак Н.А., 2005), а также являться фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов [12].

Важно подчеркнуть, что суточные ритмы описанных физиологических параметров начинают меняться до проявлений СД2 в виде снижения амплитуды суточных ритмов гликемии натощак, БТТ и ЧСС ($p < 0,001$) со смещением их акрофаз ($p < 0,001$), повышением ночной БТТ ($p < 0,001$). Поэтому, по мнению ряда авторов (Harfmann B.D., 2017; Poggiogalle E., 2018; Knutson K.L., 2018), амплитудно-фазовые параметры данных физиологических показателей могут быть рассмотрены в качестве дополнительных маркеров, указывающих на развитие предиабета и СД2 [22–24]. Необходимо напомнить, что склонность к возникновению внутренней десинхронизации зависит также от индивидуальных

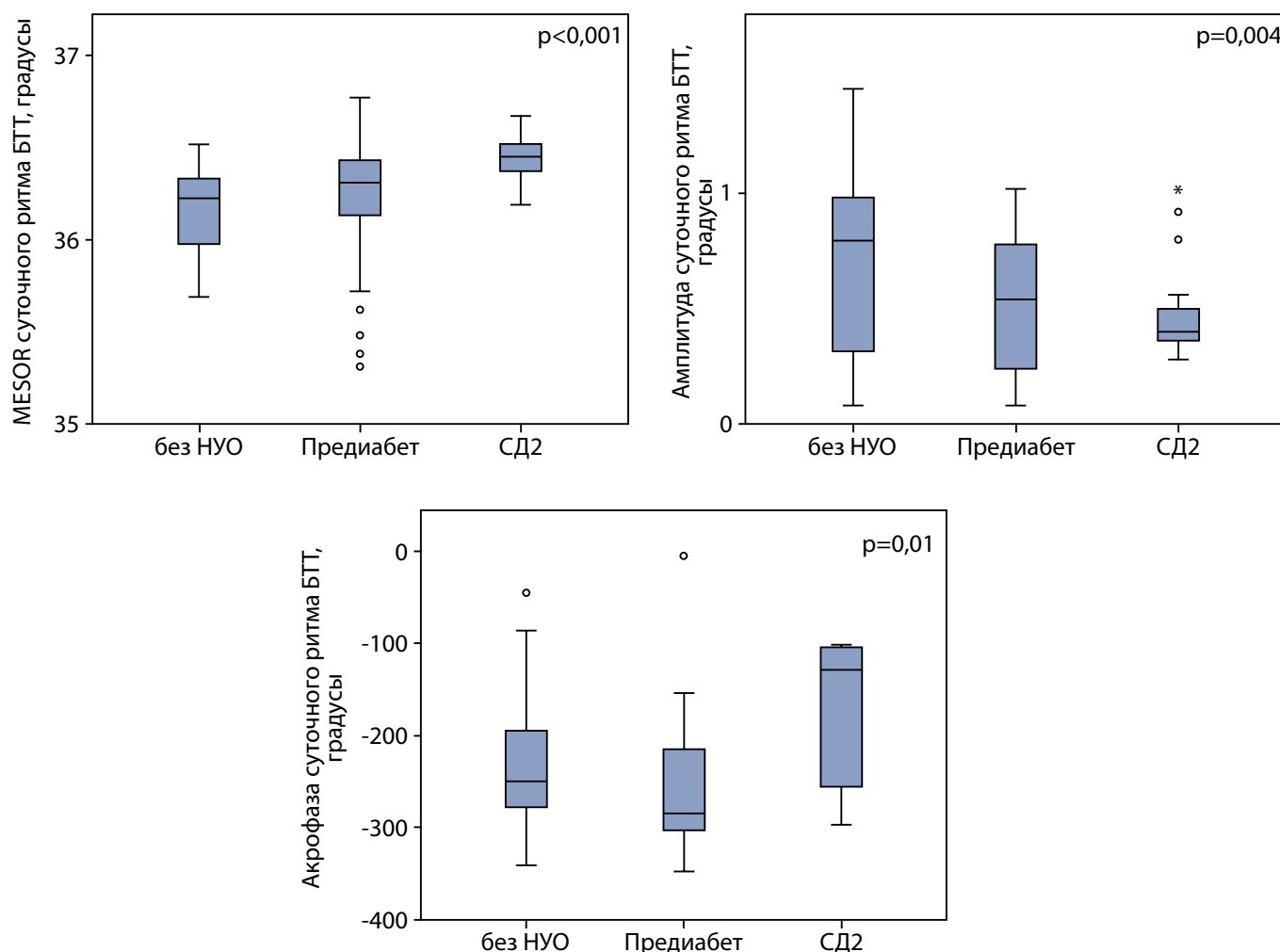


Рисунок 2. Значения суточного ритма базальной температуры в группах.

Примечание. Без НУО — без нарушений углеводного обмена; предиабет — нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе и их сочетание; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

MESOR — среднесуточное значение ритма гликемии натощак; амплитуда суточного ритма гликемии натощак — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от MESOR; акрофаза суточного ритма гликемии натощак — момент времени максимального значения показателя в периоде. Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиля], уровень статистической значимости $p < 0,001$ для MESOR, $p = 0,004$ для амплитуды и $p = 0,01$ для акрофазы суточного ритма базальной температуры тела.

Figure 2. Values of the daily rhythm of basal temperature in groups.

физиологических качеств, в частности хронотипа [25], который, по мнению Kalmbach D.A. (2017) является наследуемым признаком и на 50% зависит от генетических факторов [26, 27], но при этом модулируется и внешними факторами — фотопериодическим режимом, который, в свою очередь, связан с цикличностью сна-бодрствования [28]. В нашем исследовании смещение циркадианных ритмов изученных физиологических показателей было связано с нарушением гигиены сна. Так, независимо от принадлежности к хронотипу у всех участников исследования фиксировались позднее время отхода ко сну и, как следствие, более позднее пробуждение ($p < 0,001$), что могло повлиять и на суточный ритм гликемии натощак, о чем сообщается также в работе Knutson K.L. (2018), и на суточный ритм БТТ, что также описывает автор Panda S. (2016) [22, 29]. Таким образом, на вопросы соблюдения гигиены сна, с учетом индивидуальных особенностей хронотипа, необходимо обратить внимание как на инструмент немедикаментозной профилактики метаболических заболеваний.

Клиническая значимость результатов

Данное исследование, наряду с другими публикациями, подчеркивает роль циркадианных ритмов, как основы адаптационного механизма в поддержании метаболического равновесия. Полученные результаты могут быть использованы как дополнительный инструмент диагностики десинхроноза еще до развития СД2, что имеет профилактическую направленность.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования может являться некорректное заполнение участниками дневников самоконтроля, с фиксацией в них исследуемых параметров (гликемии натощак, БТТ, ЧСС).

Направления дальнейших исследований

Целесообразно дальнейшее исследование нарушений циркадианных ритмов у лиц с наличием висцерального ожирения на более крупной выборке, с приме-

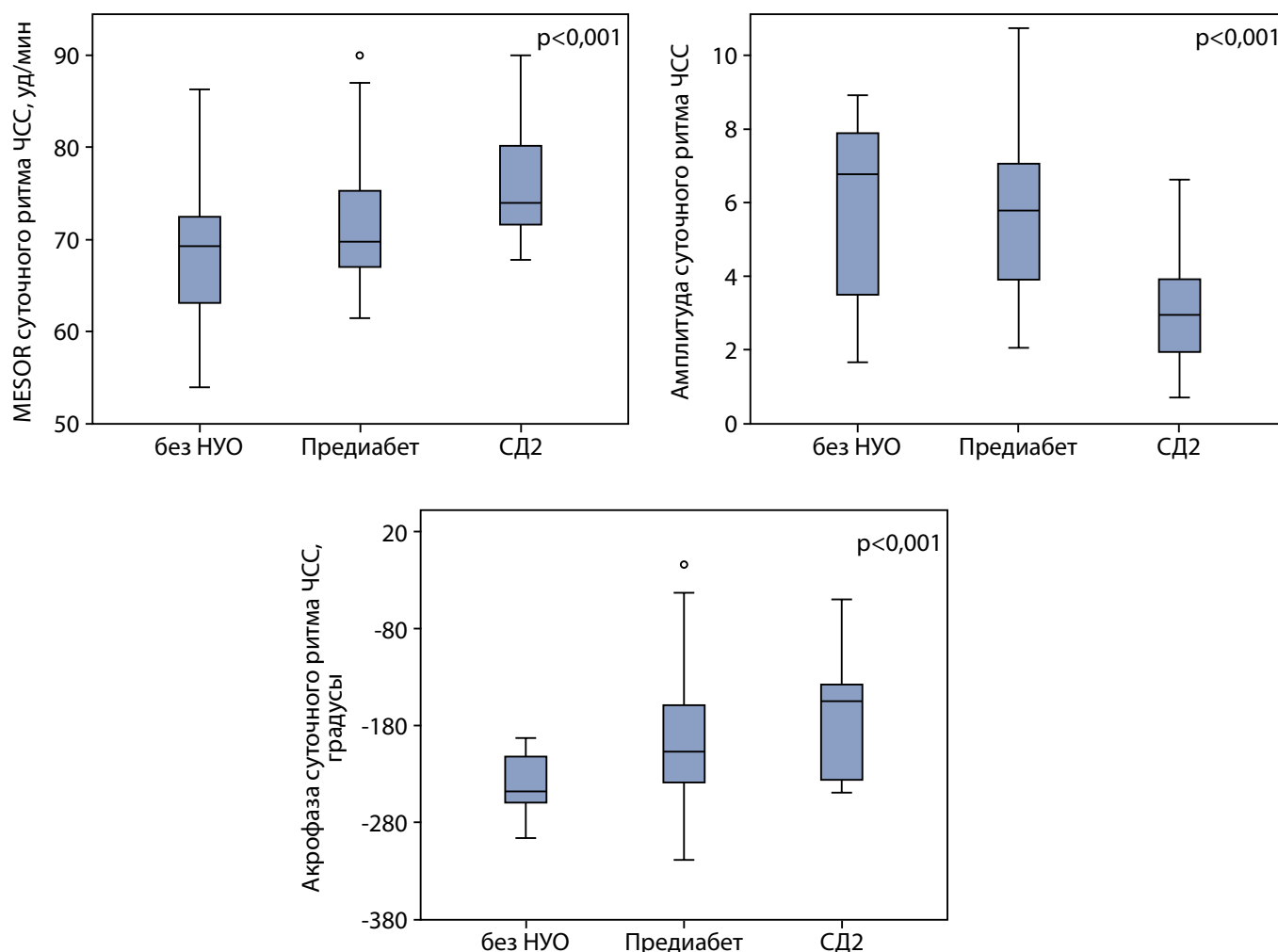


Рисунок 3. Значения суточного ритма частоты сердечных сокращений в группах.

Примечание. Без НУО — без нарушений углеводного обмена; предиабет — нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе и их сочетание; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

MESOR — среднесуточное значение ритма гликемии натощак; амплитуда суточного ритма гликемии натощак — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от MESOR; акрофаза суточного ритма гликемии натощак — момент времени максимального значения показателя в периоде. Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиль], уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Figure 3. Values of the daily rhythm of heart rate in groups.

нением портативного актиметра, суточного контроля гликемии (iPro 2) и холтеровского мониторинга сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование нарушений внутренних циркадианных ритмов с помощью интегральных амплитудно-фазовых параметров физиологических показателей (гликемии натощак, БТТ, ЧСС) на сегодняшний день представляет особый интерес не только с точки зрения науки, но клинической практики. Параметры (амплитуда, акрофаза) циркадианных ритмов как маркеры десинхроноза могут применяться при наличии висцерального ожирения для доклинической диагностики предиабета и СД2, что будет иметь профилактическую направленность. Данный метод хронодиагностики может быть полезен в центрах здоровья и профилактики для лиц, входящих в группу риска развития СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом и инструментальном обеспечении ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр».

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

Участие авторов. Южакова А.Е. — дизайн исследования, получение и интерпретация результатов, написание статьи; Нелаева А.А. — концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Нелаева Ю.В. — концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Губин Д.Г. — дизайн исследования, анализ 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

- 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>
- Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение — основа метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 142-149. [Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YA. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):142-149. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12707>
- Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия — маркер глюкозо и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 7. — №2. — С. 35-45. [Ametov AS, Kamynina LL, Litvinenko VM. Gipoadiponektinemiya — marker glyukozy i lipotoksichnosti u patsientov s sakharным диабетом типа 2 i visstseral'nym ozhireniem. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;7(2):35-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/12304-9529-2018-12003>
- Конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением 2022. [Kongress, posvyashchenniy Vsemirnomu dnyu bor'by s ozhireniem 2022. (In Russ.)]. Доступно по: <https://therapy.school/events/01032022/>
- Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Рунова Г.Е., и др. Влияние сменного графика работы на показатели метаболического здоровья // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 11-19. [Tsvetkova ES, Romantsova TI, Runova GE, et al. The influence of shift work on metabolic health. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):11-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10015>
- Knutson KL, Wu D, Patel SR, et al. Association Between Sleep Timing, Obesity, Diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) Cohort Study. *Sleep*. 2017;40(4). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx014>
- McHill AW, Wright KP Jr. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes Rev*. 2017;18(S1):15-24. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12503>
- Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
- Губин Д.Г. Хронодиагностика и хроноterapia — основа персонализированной медицины // *Тюменский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 21. — №1. — С. 20-40. Gubin DG. Chronodiagnostics and chronotherapy — frontiers for personalized clinical medicine. *Tyumen Med J*. 2019;21(1):20-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40>
- Xue L, Liang H, Jiang X. Circannual temperature-related variation in hemoglobin A1c is unlikely to affect its use as a diagnostic test for type 2 diabetes. *Clin Lab*. 2012;58(5-6):481-488.
- Gikas A, Sotiropoulos A, Pastromas V, et al. Seasonal variation in fasting glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2009;3(2):111-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2009.05.004>
- Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А., Иванов Д.С. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2005. — Т. 4. — №4. — С. 85-90. [Anichkov DA, Shostak NA, Kotlyarova LA, Ivanov DS. Autonomic dysfunction in patients with metabolic syndrome: heart rate variability study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(4):85-90. (In Russ.)].
- Gubin DG. Chronodiagnostics and chronotherapy — frontiers for personalized clinical medicine. *Tyumen Med J*. 2019;21(1):20-40. doi: <https://doi.org/10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40>
- Пронина Т.С. Циркадианный ритм температуры тела как характеристика «биологического статуса организма» // *Новые исследования*. — 2020. — Т. 3. — №63. — С. 115-131. [Pronina T.S. Tsirkadiannyi ritm temperatury tela kak kharakteristika «biologicheskogo statusa organizma». *Novye issledovaniya*. 2020;3(63):115-131. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.46742/2072-8840-2020-63-3-115-131>
- Available at: <https://studylib.ru/doc/4152763/test-horna-ostberga-dlya-opredeleniya-zhavoronkov-i-sov>
- Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry. *Theor Biol Med Model*. 2014;11(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4682-11-16>
- Сепетлиев Д. *Статистические методы в научных медицинских исследованиях*. — М.: Изд-во Медицина; 1968. — 419 с. [Sepetliev D. *Statisticheskie metody v nauchnykh meditsinskikh issledovaniyakh*. Moscow: Meditsina; 1968. 419 p. (In Russ.)].
- Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism. *Nutrients*. 2017;9:E222. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9030222>
- Zimmer P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *J Intern Med*. 2019;286(2):181-191. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12924>
- Morris CJ, Yang JN, Garcia JJ, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(17):E2223-E2234. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1418955112>
- Bastardot F, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Association of body temperature with obesity. The CoLaus study. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1026-1033. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0218-7>
- Harfmann BD, Schroder EA, England JH, et al. Temperature as a Circadian Marker in Older Human Subjects: Relationship to Metabolic Syndrome and Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017;1(7):843-851. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00086>
- Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315):1008-1015. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aah4967>
- Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
- Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiol Int*. 2018;35(8):1045-1053. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1454458>
- Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat Commun*. 2016;7(1):10889. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10889>
- Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, et al. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep*. 2017;40(2). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>
- Levandovski R, Sasso E, Hidalgo MP. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013;35(1):3-11. doi: <https://doi.org/10.1590/S2237-60892013000100002>
- Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiol Int*. 2018;35(8):1045-1053. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1454458>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Южакова Анна Евгеньевна [Anna E. Yuzhakova, MD]; Тюмень, 625000, ул. Мельникайте, д. 117 [Tyumen, 625000, Melnikaite street, 117]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-6885>; e-mail: agamzina@yandex.ru

Нелаева Алсу Асатовна, д.м.н., профессор [Alsu A. Nelaeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-2538>; Scopus Author ID: 726697; eLibrary SPIN-код: 3005-6200, e-mail: alsu.nelayeva@mail.ru

Нелаева Юлия Валерьевна, к.м.н. [Yulia V. Nelaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9885-8029>; Scopus Author ID: 660841; eLibrary SPIN-код: 1243-2550, e-mail: khasanova76@mail.ru

Губин Денис Геннадьевич, д.м.н., профессор [Denis G. Gubin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2028-1033>; Scopus Author ID: 6602281114; Researcher ID: P-9425-2015; eLibrary SPIN-код: 5613-6376, e-mail: dgubin@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Южакова А.Е., Нелаева А.А., Нелаева Ю.В., Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 83-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12781>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Nelaeva Yu.V., Gubin D.G. Using amplitude-phase parameters of circadian rhythms as diagnostic markers of carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):83-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12781>

ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ — ВСЕГДА ЛИ ЕСТЬ СВЯЗЬ?

© С.С. Мирная^{1*}, А.К. Еремкина²¹ООО «Сеть семейных медицинских центров №1», Москва, Росси²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперкальциурия — это патологическое состояние, характеризующееся превышением суточной экскреции кальция. Высокая концентрация кальция в моче может инициировать камнеобразование. Различают несколько типов гиперкальциурии, каждый из которых требует индивидуального подхода. При отсутствии известных причин развития отдельно выделяют идиопатическую гиперкальциурию — частое дисметаболическое состояние, при котором наблюдается избыточная экскреция кальция с мочой в сочетании с нормокальциемией. Резорбтивная гиперкальциурия наиболее часто вызвана потерей кальция вследствие резорбции костной ткани при избытке паратгормона и развивается по причине первичного гиперпаратиреоза. Для дифференциальной диагностики между этими состояниями может применяться тиазидная проба.

В данной статье приведен протокол пробы с гипотиазидом в амбулаторной практике, описана серия клинических случаев применения данной пробы. Установление диагноза представляется крайне важным для определения тактики дальнейшего наблюдения и лечения. Вторичный гиперпаратиреоз (повышение паратгормона в результате недостаточности витамина D, хронической почечной недостаточности или при других состояниях) требует медикаментозной коррекции, в то время как при подтверждении диагноза первичного гиперпаратиреоза обсуждается необходимость хирургического лечения.

С учетом распространенности идиопатической гиперкальциурии и первичного гиперпаратиреоза целесообразно более широкое использование пробы с тиазидными диуретиками в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкальциурия; гиперпаратиреоз; первичный гиперпаратиреоз; вторичный гиперпаратиреоз.

HYPERCALCIURIA AND HYPERPARATHYROIDISM — IS THERE ALWAYS A CONNECTION?

© Svetlana S. Mirnaya^{1*}, Anna K. Eremkina²¹LLC «Set' semeinykh meditsinskikh tsentrov №1», Moscow, Russia²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypercalciuria is a pathological condition characterized by an excess of daily calcium excretion. A high concentration of urine calcium can initiate stone formation. There are several types of hypercalciuria, each requires an individual approach. In the absence of known causes of development, idiopathic hypercalciuria is a frequent dysmetabolic disorder defined as an excess urine calcium excretion with normocalcemia. Resorptive hypercalciuria most often develops due to primary hyperparathyroidism and is caused by elevated PTH and excess release of calcium from bone stores. A thiazide test can be used for differential diagnosis between these conditions.

We present a series of clinical cases covered the thiazide test in outpatient practice. The definitive diagnosis is extremely important because it determines the optimal treatment strategy. Secondary hyperparathyroidism (an increase in parathyroid hormone as a result of vitamin D deficiency, chronic renal failure or other conditions) requires medical therapy, while the primary hyperparathyroidism is radically cured only after surgical intervention. Taking into account the prevalence of idiopathic hypercalciuria and primary hyperparathyroidism, it is actual to use the thiazide test more widely in clinical practice.

KEYWORDS: hypercalciuria; hyperparathyroidism; primary hyperparathyroidism; secondary hyperparathyroidism.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперкальциурия — патологическое состояние, характеризующееся превышением суточной экскреции кальция. Часто гиперкальциурия является не самостоятельным заболеванием, а метаболическим симптомом, характерным для большого числа различных патологических состояний и заболеваний, каждое из которых требует индивидуального подхода. Высокая концентрация кальция в моче ведет к насыщению мочи его солями пу-

тем образования комплексов с цитратом и хондроитина сульфатом, что в итоге может инициировать камнеобразование [1]. Различают несколько типов гиперкальциурии: абсорбтивную — вследствие нарушения всасывания кальция в кишечнике; ренальную — вследствие увеличения суточной экскреции кальция почками; резорбтивную — вследствие повышенной резорбции костной ткани; гиперкальциурию на фоне почечного канальцевого ацидоза I типа — вследствие нарушенной реабсорбции кальция в почечных канальцах [1].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



При отсутствии известных причин развития отдельно выделяют идиопатическую гиперкальциурию, при которой наблюдается избыточная экскреция кальция с мочой в сочетании с нормокальциемией. Идиопатическая гиперкальциурия — частое дисметаболическое состояние, распространенность которого среди условно здоровых групп населения составляет от 0,6 до 12,5%. Это наиболее частая причина нефролитиаза как в детском, так и во взрослом возрасте (около 40% у детей и 60% у взрослых) [2, 3].

Резорбтивная гиперкальциурия наиболее часто развивается по причине первичной опухолевой патологии околощитовидных желез — первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Анализ результатов обследования когорты пациентов с нефролитиазом (n=5927) продемонстрировал, что распространенность ПГПТ в данной популяции может значимо превышать общепопуляционные значения и достигать 3,2–5%. Повышенный синтез паратормона (ПТГ) ассоциирован с усилением костной резорбции и повышением синтеза кальцитриола, что, в свою очередь, повышает абсорбцию кальция в кишечнике и реабсорбцию в почечных канальцах. Для пациентов с ПГПТ характерно сочетание гиперкальциемии, гиперкальциурии с повышенным уровнем ПТГ. Сложности для дифференциальной диагностики вызывает повышение ПТГ и кальция в моче при нормокальциемии, что может быть обусловлено как нормокальциемическим вариантом ПГПТ, так и вторичным повышением уровня ПТГ, возникшим в результате недостаточности витамина D, хронической почечной недостаточности или при других состояниях. Нормокальциемический ПГПТ — это вариант заболевания, при котором имеется стойко повышенный уровень ПТГ при нормальном уровне альбумин-скорректированного и ионизированного кальция (определенного прямым методом) [4]. По сути, это диагноз исключения всех возможных причин вторичного повышения уровня ПТГ [5].

В данной публикации мы обсудили возможности применения, показания и алгоритм проведения пробы с тиазидными диуретиками, которая может использоваться для пациентов с гиперпаратиреозом при гиперкальциурии и нормокальциемии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Клинический случай №1

Пациентка П., 49 лет, обратилась на прием в НИИЭ эндокринологии по поводу образования в проекции правой околощитовидной железы размерами 16×8 мм, случайно выявленного при ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы. Из анамнеза известно, что за год до этого впервые в жизни перенесла почечную колику с самостоятельным отхождением конкремента.

Пациентка прошла рекомендованное обследование: уровень ПТГ составил 240 пг/мл (референсный интервал (РИ) 12–65), альбумин-скорректированный кальций крови 2,51 ммоль/л (РИ 2,15–2,55), фосфор крови 1,3 ммоль/л (РИ 0,81–1,45), скорость клубочковой фильтрации СКФ (по CKD-EPI): 86 мл/мин/1,73 м², также выявлены дефицит 25(OH) витамина D 17,3 нг/мл и гиперкальциурия 15,4 ммоль/сут (РИ 2,5–7,5). Эхографических признаков нефролитиаза не определялось. По данным рентгенов-

ской денситометрии трех отделов скелета — без значимых изменений костной плотности: поясничный отдел позвоночника -1,6 SD, шейка бедренной кости -0,6 SD, лучевая кость +2,4 SD по Z-критерию.

Учитывая выявленную гиперкальциурию, было принято решение о проведении тиазидной пробы. На 5-е сутки пациентка отметила ухудшение самочувствия, появление тошноты, слабости. Гидрохлортиазид был отменен, по результатам лабораторных анализов определялось повышение уровня кальция в крови до 2,83 ммоль/л без значимой динамики уровня ПТГ 238 пг/мл. После отмены препарата самочувствие восстановилось на 2–3-й день. Таким образом, подтвержден ПГПТ (сохранение повышения ПТГ при развитии гиперкальциемии). По абсолютным показаниям (молодой возраст, почечная колика в анамнезе) проведено хирургическое лечение. Согласно гистологическому заключению, верифицирована аденома правой верхней околощитовидной железы. В настоящее время сохраняется ремиссия заболевания, нефролитиаз не рецидивировал.

Клинический случай №2

Пациентка С., 56 лет, обратилась на прием в связи с впервые выявленным повышением ПТГ. Из анамнеза известно, что около 6 лет страдает мочекаменной болезнью, ранее обследования для исключения патологии кальциевого обмена не проводилось. По данным лабораторного обследования: ПТГ 152 пг/мл, альбумин-скорректированный кальций в крови 2,31 ммоль/л, фосфор 1,0 ммоль/л, СКФ (CKD-EPI): 97 мл/мин/1,73 м², также выявлен дефицит 25(OH) витамина D 5,77 нг/мл. В суточной моче выраженная гиперкальциурия: кальций в моче 25 ммоль/сут (РИ 2,5–7,5). При выполнении УЗИ выявлены фокальные изменения в ткани щитовидной железы, околощитовидные железы не визуализируются. По результатам УЗИ почек подтверждено наличие двустороннего нефролитиаза, в обеих почках выявлены конкременты до 10 мм в диаметре. По данным рентгеноденситометрии зафиксировано начальное снижение плотности костной ткани, наиболее выраженное в области лучевой кости до -2,4 SD, в поясничном отделе позвоночника до -1,6 SD, в шейке бедренной кости до -0,4 SD по T-критерию. Пациентке рекомендован прием препаратов колекальциферола в насыщающей дозе и проведение тиазидной пробы, на 15-й день уровень ПТГ составил 45,8 пг/мл при сохранении нормокальциемии: уровень альбумин-скорректированного кальция — 2,37 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,12 ммоль/л. Таким образом, сочетание нормализации ПТГ при стойкой кальциемии в референсном диапазоне позволили установить диагноз вторичного гиперпаратиреоза. Пациентке рекомендовано наблюдение у уролога. При сохранении гиперкальциурии показан длительный прием тиазидных диуретиков.

Клинический случай №3 (комбинированное применение функциональных проб)

Имеется опыт применения пробы с тиазидными диуретиками в комбинации из нескольких последовательных функциональных проб.

Пациентка Б., 66 лет, обратилась на прием в НИИЭ эндокринологии в связи с выявлением при проведении УЗИ щитовидной железы жидкостного образования

с анэхогенным содержимым 17×16×21 мм, прилежащего к задней боковой поверхности правой доли щитовидной железы. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии шеи с контрастированием: картина аваскулярного кистозного образования в проекции правой околощитовидной железы. При обследовании уровень ПТГ составил 18,45 пмоль/л (ПИ 1,6–6,9), альбумин-скорректированный кальций крови 2,50 ммоль/л, СКФ (СКД-EPI) 67 мл/мин/1,73 м², 25(ОН) витамин D 33 нг/мл, также выявлена умеренная гиперкальциурия 9,4 ммоль/сут (ПИ 2,5–7,5). По данным УЗИ почек без признаков конкрементов. В поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости отмечено снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопении: -1,4 и -1,1 SD соответственно, до уровня остеопороза в дистальной трети лучевой кости (-3,5 SD) по T-критерию.

Было рекомендовано проведение пробы с гипотиазидом. На 15-й день приема гидрохлортиазида зафиксировано сохранение нормокальциемии — 2,49 ммоль/л и некоторое снижение уровня ПТГ, однако нормализация не произошло, уровень ПТГ — 13,18 пмоль/л.

Для дальнейшей дифференциальной диагностики между вторичным и первичным гиперпаратиреозом проведена проба с альфакальцидолом. По результатам данной пробы сохранялось повышение ПТГ до 158 пг/мл (ПИ 15–65) при развитии легкой гиперкальциемии (альбумин-скорректированный кальций 2,58 ммоль/л), таким образом верифицирован ПГПТ. Пациентка направлена на хирургическое лечение. В послеоперационном периоде отмечена нормализация уровня ПТГ, по гистологическому заключению верифицирована аденома околощитовидной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос Na⁺ и Cl⁻ в клетки канальцевого эпителия, вследствие чего снижается реабсорбция этих ионов в дистальных отделах канальцев. Тиазиды усиливают выведение с мочой калия (в дистальных канальцах ионы натрия обмениваются на ионы калия), гидрокарбонатов и фосфатов, в то же время повышают выведение магния и задержива-

ют в организме ионы кальция и выведение уратов. Механизм действия гидрохлортиазида представлен на рис. 1.

Эффективность длительной терапии тиазидными диуретиками в отношении снижения суточной кальциурии и, следовательно, рецидива конкрементов почек была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований [6].

Проба с тиазидными диуретиками может применяться у пациентов с гиперкальциурией и повышенным ПТГ при нормокальциемии. Исходно проведение данной пробы предложено урологами для пациентов с нефролитиазом [7]. Авторами B.H. Eisner, J. Ahn и M.L. Stoller предложен такой алгоритм проведения пробы: пациент принимает гидрохлортиазид по 25 мг 2 раза в день в течение 2 нед. Исходно и на 15-й день определяют уровень ПТГ в крови. При нормализации ПТГ на 15-й день подтверждается реальная гиперкальциурия, устанавливается диагноз ВГПТ и пациент направляется на дальнейшее лечение к урологу. Если нормализации ПТГ не произошло, то, вероятно, имеется автономная продукция ПТГ и резорбтивная гиперкальциурия, что подтверждает диагноз ПГПТ.

Не рекомендуется применять тиазидную пробу у пациентов с хронической болезнью почек 3–5 стадии, поскольку снижение уровня клубочковой фильтрации часто повышает уровень ПТГ в крови, затрудняя интерпретацию результатов. Более того, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² является противопоказанием к применению препарата.

Проба с тиазидами чаще применяется на амбулаторном этапе ведения пациентов. С учетом возможного развития или усугубления гиперкальциемии под действием гидрохлортиазида в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России алгоритм пробы был модифицирован для безопасности пациента и включает в себя исследование кальция крови на 15-й день пробы или в случае более раннего прекращения приема (при развитии гипотонии, тошноты, головокружения).

Установление диагноза представляется крайне важным для определения тактики лечения и дальнейшего наблюдения. ВГПТ требует медикаментозной коррекции различными группами препаратов, в то время как при подтверждении диагноза ПГПТ необходимо провести

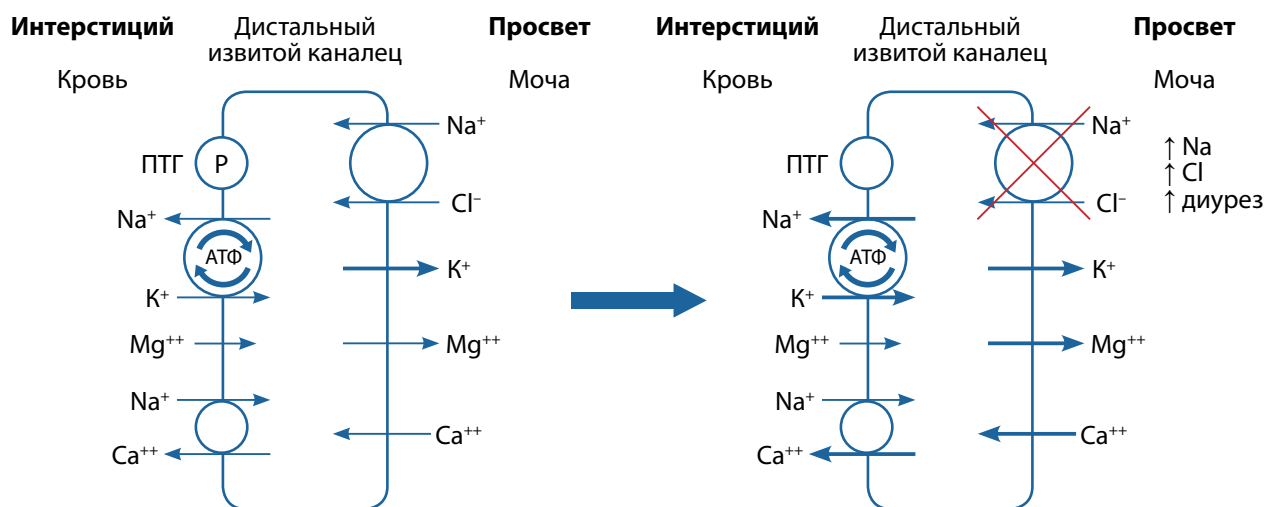


Рисунок 1. Механизм действия гидрохлортиазида

обследование на предмет осложнений и определить необходимость хирургического лечения. Нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза — диагноз исключения, и в ряде случаев для постановки диагноза может понадобиться проведение других диагностических проб, как и в представленном 3 клиническом случае.

Стоит отметить, что имеется опыт применения тиазидов при верифицированном ПГПТ и гиперкальциурии. В этом случае тиазиды назначались с целью коррекции гиперкальциурии и профилактики нефролитиаза и нефрокальциноза. Недавние исследования показали, что уменьшение суточной экскреции кальция на фоне минимальных и среднетерапевтических доз гидрохлоротиазидов у пациентов с ПГПТ не приводило к повышению показателей кальциемии [8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом распространенности идиопатической гиперкальциурии целесообразны повышение информированности врачей различных специальностей (в первую очередь эндокринологов, урологов и нефрологов) и более широкое использование пробы с тиазидными диуретиками в клинической практике.

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 АААА-А18-118051590060-2.

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

Участие авторов. Мирная С.С. — существенный вклад в концепцию исследования, получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Еремкина А.К. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных и интерпретацию результатов, 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 в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики // *Экспериментальная и клиническая урология*. — 2015. — №4. — С. 86-92. [Golovanov SA, Sivkov AV, Anohin NV. Hypercalciuria: principles of differential diagnostics. *Experimental and clinical urology* 2015;4:86-92. (In Russ.)].
2. Lerolle N, Lantz B, Paillard F, et al. Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am J Med*. 2002;113(2):99-103. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01152-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01152-x)
3. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):535-543. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>
4. Ong GS, Walsh JP, Stuckey BG, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3138-3145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1429>
5. Bollerslev J, Schalin-Jäntti C, Rejnmark L, et al. Management of endocrine disease: Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):1-19. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0316>
6. Li DF, Gao YL, Liu HC, et al. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2020;18(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02270-7>
7. Eisner BH, Ahn J, Stoller ML. Differentiating primary from secondary hyperparathyroidism in stone patients: the «thiazide challenge». *J Endourol*. 2009;23(2):191-192. doi: <https://doi.org/10.1089/end.2008.0567>
8. Riss P, Kammer M, Selberherr A, et al. The influence of thiazide intake on calcium and parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(2):196-201. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13046>
9. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, et al. Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism—A New Indication for an Old Medication? *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1270-1276. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2481>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мирная Светлана Сергеевна**, к.м.н. [Svetlana S. Mirnaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 7-3-33 [address: 7-3-33 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; Scopus Author ID: 57191923409; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мирная С.С., Еремкина А.К. Гиперкальциурия и гиперпаратиреоз — всегда ли есть связь? // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 92-95. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12788>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mirnaya SS, Eremkina AK. Hypercalciuria and hyperparathyroidism — is there always a connection? *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):92-95. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12788>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© В.И. Алфёрова*, С.В. Мустафина

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

В настоящем обзоре проанализирована распространенность ожирения среди взрослого населения на территории Российской Федерации. Приводятся данные различных исследований, в том числе крупных международных проектов (ВОЗ MONICA 1985–1995 гг., HAPIEE 2003–2005 гг.), общероссийских скринингов (RLMS-HSE 1993 г., Федеральный мониторинг АГ 2003 г., ЭССЕ-РФ 2013–н.в.), а также отдельных региональных исследований. В некоторых регионах изучена многолетняя динамика ожирения. История изучения эпидемиологии ожирения в России насчитывает более 30 лет. По полученным данным, распространенность ожирения на территории всей страны остается высокой и при этом продолжает увеличиваться. Так, среди мужчин распространенность возросла с 10,8% в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., среди женщин — с 26,4 до 31,8% соответственно. Во всех регионах, где удалось оценить многолетние тренды, распространенность ожирения среди взрослых возросла (максимум — 48,5% в Белгородской области). Во взрослой популяции ожирение чаще встречается у женщин (максимум — 47,0% в Новосибирской области), чем у мужчин (максимум — 30,0% в Ивановской и Воронежской областях). Необходимо расширить число регионов в России, в которых проводится изучение распространенности ожирения, а также усилить меры по борьбе с избыточной массой тела и ожирением во всех возрастных группах по всей стране.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; распространенность ожирения; ожирение в России; абдоминальное ожирение; индекс массы тела.

THE PREVALENCE OF OBESITY IN THE ADULT POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION (LITERATURE REVIEW)

© Vlada I. Alferova*, Svetlana V. Mustafina

Institution of Internal Medicine in Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

This review analyzes the prevalence of obesity among the adult population in the Russian Federation. The data of various studies, including large international projects (WHO MONICA 1985–1995, HAPIEE 2003–2005), all-Russian screenings (RLMS - HSE 1993, Federal monitoring of arterial hypertension 2003, ESSE-RF 2013 — present.), as well as selected regional studies. In some regions, the long-term dynamics of obesity has been studied. The history of studying the epidemiology of obesity in Russia has more than thirty years. According to the data obtained, the prevalence of obesity throughout the country remains high and continues to increase. Thus, among men, the prevalence increased from 10.8% in 1993 to 27.9% in 2017, among women — from 26.4% to 31.8%, respectively. In all regions where it was possible to assess long-term trends, the prevalence of obesity among adults increased (maximum — 48.5% in the Belgorod region). In the adult population, obesity is more common in women (maximum — 47.0% in the Novosibirsk region) than in men (maximum — 30.0% in Ivanovo and Voronezh regions). It is necessary to expand the number of regions in Russia in which studies of the prevalence of obesity are carried out, as well as to strengthen measures to combat overweight and obesity in all age groups throughout the country.

KEYWORDS: obesity; prevalence of obesity; obesity in Russia; abdominal obesity; body mass index.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение — одно из заболеваний, изучение распространенности которых является особенно актуальным, поскольку оно является предиктором развития целого перечня грозных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, а также онкопатологии. В свете последних событий важность изучения эпидемиологии ожирения увеличивается, поскольку все больше данных говорят об увеличении летальности от COVID-19 среди пациентов с ожирением [1, 2].

На протяжении последних десятилетий наблюдения отмечается рост распространенности ожирения во всех возрастных группах. Так, в 2016 г. в мире более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением (около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин)). По оценкам Всемирной федерации ожирения, к 2025 г. распространенность ожирения во всем мире превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин, причем в отдельных государствах этот показатель будет гораздо выше. Известно, что треть всех случаев ожирения

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

приходится всего на 5 стран — США, Китай, Бразилию, Индию и Россию [3, 4].

Несмотря на активную популяризацию активного образа жизни и правильного питания, распространенность избыточной массы тела и ожирения в современном мире продолжает увеличиваться. Повсеместно отмечается тенденция к повышенному потреблению быстроусвояемых углеводов и насыщенных животных жиров в сочетании с недостаточным потреблением полиненасыщенных жирных кислот, сложных углеводов, клетчатки и витаминов [5].

Увеличение распространенности ожирения закономерно приводит к росту ассоциированных с ним состояний. Так, в связи с чрезвычайной распространенностью сахарного диабета Американская Диабетическая Ассоциация (ADA) в 2021 г. снизила возрастную планку для начала скрининга популяции на наличие нарушений углеводного обмена с 45 до 35 лет [6]. По данным исследования INTERSALT, увеличение массы тела на каждые 4,5 кг приводит к повышению систолического артериального давления на 4,5 мм рт.ст. [7].

В России эпидемиологические исследования ожирения проводятся с последней четверти XX в. в рамках крупных популяционных проектов по изучению кардиометаболических факторов риска в разных возрастных популяциях. Так, в ходе проекта ВОЗ MONICA было изучено распространение ожирения и других кардиометаболических факторов риска в популяции 24–64 лет трижды: в 1984–1985 гг., 1988–1989 гг. и 1994–1995 гг. [8, 9]. В исследовании HAPIEE в 2003–2005 гг. изучалась эпидемиология ожирения на популяции 45–69 лет [10]. На сегодняшний день продолжается проведение третьей волны скрининга ЭССЕ-РФ, изучающего эпидемиологию сердечно-сосудистых заболеваний среди населения РФ, в том числе ожирения.

Таким образом, ожирение в XXI в. приобрело характер пандемии. В развитых и развивающихся странах распространенность ожирения и ассоциированных с ним заболеваний из года в год возрастает, что приводит к снижению качества и продолжительности жизни. Кроме того, лечение этих заболеваний приводит к колоссальным финансовым затратам государства [3]. По данным отечественных ученых, ожирение и артериальная гипертензия являются наиболее часто встречающимися компонентами метаболического синдрома (МС) [11]. В связи с этим особый интерес представляют эпидемиологические исследования ожирения.

Методология поиска основных источников

При написании данной статьи основным источником поиска выступили базы данных Pubmed и eLibrary. Поиск статей осуществлялся по ключевым словам: prevalence of obesity, obesity epidemiology, abdominal obesity (Pubmed), эпидемиология ожирения, распространенность ожирения, ожирение в России, абдоминальное ожирение (eLibrary). В обзор включены статьи, опубликованные в период с 1990 по 2022 гг.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ ПО ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ

По данным крупного зарубежного метаанализа, изучавшего тренды изменения ИМТ среди взрослых старше 18 лет по всему миру с 1975 по 2014 гг., на тер-

ритории России ожирением страдали в 1975 г. порядка 2,5 млн мужчин и 12,0 млн женщин, в 2014 г. — 10,7 млн мужчин и 18,7 млн женщин. При этом морбидное ожирение (в данном исследовании оценивалось как $ИМТ \geq 35,0 \text{ кг/м}^2$) в 1975 г. было зафиксировано у 0,2 млн мужчин и 2,9 млн женщин, в 2014 г. — у 2,2 млн мужчин и 7,3 млн женщин [12]. Таким образом, распространенность ожирения в России за 40 лет наблюдения возросла в 4 раза среди мужчин и в 1,5 раза среди женщин, морбидного ожирения — в 11 и 2,5 раза соответственно.

Одними из первых регионов России, где началось изучение эпидемиологии ожирения, стали Москва и Новосибирск, которые вошли от России в состав проекта ВОЗ MONICA (1984–1994 гг.), посвященного изучению кардиометаболических факторов риска в разных возрастных популяциях. По данным Г.С. Жуковского и соавт., распространенность избыточной массы тела и ожирения среди жителей Москвы составила в 1984–1986 гг. 19% среди мужчин и 39% среди женщин, в 1988–1989 гг. — 28 и 46%, а в 1992–1994 гг. — 17 и 30% соответственно [8].

В Новосибирске в ходе проекта ВОЗ MONICA было изучено распространение ожирения и других кардиометаболических факторов риска в популяции 24–64 лет трижды: в 1985–1986 гг., 1988–1989 гг. и 1994–1995 гг. По данным, полученным в 1980-е гг., ожирение встречалось у 14% мужчин и 44% женщин, в 1990-е гг. 17 и 35% соответственно [9, 10, 13]. В рамках проекта HAPIEE на территории Новосибирска в 2003–2005 гг. было проведено обследование репрезентативной выборки населения в возрасте 45–69 лет ($n=9360$, из них 4268 мужчин, 5094 женщины (45,6 и 54,4% соответственно)). Были получены данные о том, что распространенность ожирения в сибирской популяции составила 35,0% ($n=3280$), причем среди мужчин — 20,7% ($n=884$), среди женщин — 47,0% ($n=2396$) [14–16].

При анализе двадцатилетних трендов обращает на себя внимание тот факт, что распространенность ожирения после некоторого снижения в период социально-экономических преобразований в России (только среди женщин) (рис. 1) быстро увеличилась и превысила первоначальные показатели для обоих полов. Обращаем внимание читателей, что в связи с тем, что во временные промежутки 2003–2005 гг. и 2013–2016 гг. были обследованы другие возрастные категории, мы не смогли объединить все данные литературы по Новосибирской области в один график. Таким образом, в Новосибирске ожирение встречается достоверно чаще у женщин, чем у мужчин [10, 14, 15].

Первым крупномасштабным исследованием, изучавшим, среди прочего, распространенность ожирения среди взрослых на территории Российской Федерации, стал негосударственный Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения, проводимый Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики (ВШЭ)» (RLMS-HSE). В ходе RLMS-HSE респонденты сообщали свой рост и массу тела, на основании чего производился расчет ИМТ. В 1993 г. ВШЭ впервые сообщила, что среди принявших участие в исследовании 8238 человек в возрасте 25–64 лет (из них мужчин — 3629 человек, женщин — 4609 человек) ожирение было зарегистрировано у 10,8% мужчин и у 26,4% женщин [17, 18].

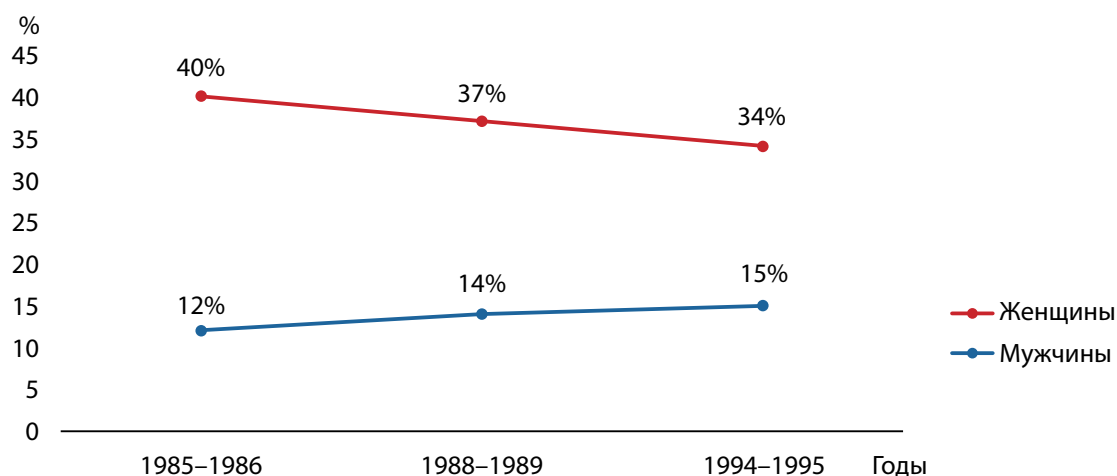


Рисунок 1. Распространенность ожирения в мужской и женской популяциях 25–69 лет г. Новосибирска: 10-летние тренды.

Figure 1. The prevalence of obesity in male and female populations aged 25–69 years in Novosibirsk: 10-year trends.

Далее, в 2003 г., был проведен Федеральный мониторинг АГ, в рамках которого было показано, что среди 10 586 мужчин ожирение было зарегистрировано у 11,4%, а среди 15 028 женщин — 23,7% (возрастной диапазон 25–64 лет). Также в ходе данного проекта оценивалось наличие абдоминального ожирения (АО) по критериям NCEP ATP III, 2001 г. (окружность талии (ОТ) у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см). Так, распространенность АО в 2003 г. в России составила 10,1% среди мужчин и 38,9% среди женщин [17, 18].

В рамках крупного национального эпидемиологического кросс-секционного проекта NATION (2013–2015 гг.), направленного на изучение распространенности сахарного диабета 2 типа во взрослой российской популяции в 63 регионах России (при расчетном размере выборки 26 000 человек всего обследовано 27 252 человека, в анализ включены показатели 26 620 человек), было показано, что третья часть всей репрезентативной выборки (31,0%) имела ожирение по ИМТ ($\geq 30,0$ кг/м²), чуть больше (35,0%) имели избыточную массу тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) [19].

Одним из наиболее крупных эпидемиологических проектов, изучающих распространенность не только самих сердечно-сосудистых заболеваний, но и факторов риска их развития, является продолжающееся по сей день исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), все этапы которого представляют собой одномоментные скрининг-обследования. Первый этап этого широкомасштабного скрининга, включающий 13 субъектов РФ, проведен в 2012–2014 гг. и включал 21 888 человек в возрасте 25–64 лет, из них 8352 мужчин и 13 536 женщин, отклик составил порядка 80%. Анализ первой волны исследования ЭССЕ-РФ показал, что ожирение по ИМТ отмечалось у 29,7% всей выборки (26,9% мужчин и 30,8% женщин) [17].

При этом в ходе первой волны ЭССЕ-РФ была оценена распространенность ожирения по полу и возрасту. В возрастной группе 25–34 лет ожирение отмечалось у 23,35% мужчин и 27,24% женщин, в возрасте 35–44 лет — 41,41 и 47,44% соответственно, в возрасте 45–54 лет — 52,55 и 70,6% соответственно, в возрасте 55–64 лет — 57,76 и 80,99% соответственно [20]. Таким образом, распро-

страненность ожирения с возрастом существенно увеличивается среди обоих полов.

Обращает на себя внимание отрицательная 20-летняя динамика ожирения, причем очень резкое увеличение распространенности ожирения отмечалось в период с 2003 по 2013 гг. (на 15,5% у мужчин и 7,1% у женщин) [17]. Таким образом, по результатам ЭССЕ-РФ 2013–2014 гг., ожирение встречалось практически у каждого третьего гражданина России.

Вторая волна программы ЭССЕ-РФ проводилась в 2017 г. и включала уже 17 регионов и более 26 000 участников обоего пола в возрасте 20–64 лет. Результаты исследования показали, что ожирение по ИМТ регистрировалось у 27,9% мужчин и 31,8% женщин [17]. Очевидно, что за прошедшие 4 года распространенность ожирения продолжила повышаться, хоть и гораздо более низкими темпами, чем в 2003–2013 гг.

Не менее интересно оценить эпидемиологию ожирения в отдельных регионах Российской Федерации. Так, в ходе все того же ЭССЕ-РФ 2012–2014 гг. изучалась распространенность ожирения в 13 крупных городах России: Санкт-Петербурге, Вологде, Иваново, Владикавказе, Волгограде, Оренбурге, Воронеже, Самаре, Кемерово, Томске, Красноярске, Тюмени и Владивостоке. Данные по распространенности ожирения представлены в таблице 1 [20, 21]. Таким образом, в результате первого этапа ЭССЕ-РФ оказалось, что среди мужчин ожирение по критериям ВОЗ (2001) наиболее часто встречалось в Иваново и Воронеже, а среди женщин — в Тюмени и Воронеже [20, 21].

В регионах России, не вошедших в программу ЭССЕ-РФ, также занимаются изучением распространенности ожирения. Например, в 2012 г. в Республике Чувашия было одномоментно обследовано 3417 человек обоего пола (из них 1461 мужчин, 1956 женщин) старше 18 лет. Было выявлено, что ожирение по ИМТ встречалось у 14,6% всей выборки ($n=498$), причем распространенность избытка массы тела и ожирения значимо увеличивалась с возрастом. Также исследователи отметили тот факт, что представители русской национальности имели более высокие показатели ожирения по сравнению с представителями коренной национальности (чуваши). Так, распространенность ожирения среди русских мужчин составила 7,7%, среди чувашских — 6,1%,

среди русских женщин — 23,0%, среди чувашских — 11,2% [22].

В Республике Саха (Якутия) в 2003 г. была изучена распространенность ожирения по критериям ВОЗ среди пришлового населения в возрасте 45–69 лет ($n=341$, из них 46,6% мужчин, 53,4% женщин). По полученным данным, средний ИМТ среди мужчин оказался равным $27,5 \text{ кг/м}^2$, среди женщин — $30,0 \text{ кг/м}^2$. Избыточная масса тела (ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) была зафиксирована у 43% мужчин и 35% женщин, а ожирение (ИМТ $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) — у 28 и 51% соответственно [23]. В этом же регионе в 2017 г. было проведено одномоментное эпидемиологическое исследование, включавшее 800 человек обоего пола в возрасте 25–75 лет (из них 260 мужчин (33%) и 540 женщин (67%)). При оценке ИМТ у всей выборки ожирение было выявлено у 15,75% (126 человек), из них 15,8% мужчин (43 человека) и 15,4% женщин (83 человека) [24].

В Республике Дагестан эпидемиология ожирения по критериям ВОЗ изучалась в 2006 г. на сформированной случайным образом выборке из 1500 человек (33,3% мужчин, 66,7% женщин) в возрасте 14–79 лет (средний возраст 34 года). По полученным данным, избыточная масса тела среди обследованных лиц встречалась в 27,7%, а ожирение — в 14,5% случаев. При этом среди мужчин ожирение было зафиксировано у 11,5%, среди женщин — у 16,1% ($p=0,0013$). Авторы отмечают, что исследуемая выборка была нерепрезентативной по национальному составу и административно-территориальной принадлежности, однако при оценке распространенности ожирения у отдельных национальностей было выявлено, что ожирение встречалось чаще всего у лиц русской национальности (22,8%), а среди представителей коренных народов Дагестана этот показатель колебался от 7,3% до 18,1% [25].

В 2017 г. коллектив авторов из ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» совместно с РНИМУ им. Н.И. Пирогова представил результат обработки данных 435 299 человек (из них 128 171 мужчин и 307 128 женщин) в возрасте 20–85 лет, посетивших центры здоровья в поликлиниках по месту жительства в период с 2010 по 2015 гг. В исследование вошли участники из 14 субъектов РФ, а именно Белгородской, Брянской, Кемеровской, Курганской, Магаданской, Омской, Саратовской, Сахалинской областей, г. Москвы, Пермского края, Республики Башкортостан, Хабаровского края, ХМАО-Югры, Чувашской Республики, чьи деперсонализированные данные (антропометрические, гемодинамические и биохимические показатели) были переданы исследователям центрами здоровья поликлиник. Распространенность ожирения во всей выборке составила 20,0% (15,2% мужчин и 23,9% женщин), в группе 25–64 лет — 18,8% (15,7% мужчин и 21,6% женщин). Эпидемиология ожирения по субъектам — участникам представлена в таблице 1. Также исследователи выявили, что распространенность ожирения повышалась с возрастом до 74 лет, после чего наблюдалось некоторое снижение этого показателя в группе 75–85 лет. По некоторым регионам, например, Кемеровской области, получены расхождения с данными исследования ЭССЕ-РФ (18,8% против 29,7% соответственно). Авторы полагают, что это может быть связано с разными размерами выборок, а также с тем фактом, что фактически исследова-

ния проводились в совершенно разных регионах (за исключением Кемеровской области) [26].

В исследовании, проведенном в Иркутской области в 2018 г., были опрошены 3510 человек (из них 1521 мужчина и 1989 женщин), на основании сообщенных респондентами данных, в том числе антропометрических показателей, производился расчет ИМТ. Ожирение было зарегистрировано у 16,4% всей популяции, в том числе у 10,5% мужчин ($n=159$) и 21% женщин ($n=417$). Авторы исследования отметили, что распространенность ожирения увеличивалась с возрастом, достигала максимума в 60–69 лет, после чего несколько снижалась, причем именно в наиболее старшей возрастной группе (70 лет и старше) отмечались наиболее значимые гендерные различия (у женщин старше 70 лет ожирение встречалось в 2,7 раза чаще, чем у мужчин) [27].

В Республике Крым в 2018 г. было проведено исследование, включавшее данные онлайн-анкетирования 491 мужчины в возрасте 30–59 лет. По полученным данным, ожирение по ИМТ встречалось у 19,3% обследованных [28]. К сожалению, в исследование не были включены женщины, поэтому картина остается неполной, однако обращает на себя внимание достаточно высокая распространенность ожирения среди мужчин.

В Ярославской области было проведено собственное крупное исследование, опубликованное в 2020 г. Оно включало 13 948 участников обоего пола в возрасте 20–79 лет (из них 3143 мужчин (22,5%) и 10 805 женщин (77,5%)), которые прошли антропометрическое обследование в период с 2010 по 2018 г. Распространенность ожирения по ИМТ во всей выборке составила 31,6%, среди мужчин — 24,9%, среди женщин — 31,1%. Авторы также изучили половозрастные особенности эпидемиологии ожирения в исследуемой выборке и выяснили, что распространенность ожирения увеличивается с возрастом, но в крайней возрастной группе (70–79 лет) становится несколько ниже, как у мужчин, так и у женщин, что соответствует некоторым представленным выше исследованиям [29].

Таким образом, обращает на себя внимание, что распространенность ожирения в отдельных субъектах РФ высока, причем это заболевание чаще встречается среди женщин. Также данные многолетних наблюдений в некоторых регионах позволяют сделать вывод о том, что число новых случаев ожирения с годами увеличивается (табл. 1).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ

В ходе первой волны ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг.) АО по критериям NCEP ATP III, 2001 г. ($\text{OT} > 102 \text{ см}$ у мужчин и $> 88 \text{ см}$ у женщин) было зафиксировано у 24,2% мужчин и 38,2% женщин [17, 22]. В 2017 г. обследование второй волны ЭССЕ-РФ показало, что АО по тем же критериям было зафиксировано у 24,5% мужчин и 39,2% женщин в возрасте 25–64 лет [17].

Нами изучена распространенность АО в отдельных регионах Российской Федерации по данным различных исследований (табл. 2). Так, согласно результатам первой волны ЭССЕ-РФ, АО чаще всего регистрировалось

Таблица 1. Распространенность ожирения по критериям ВОЗ (1997) во взрослой популяции РФ по данным различных скринингов

Субъект РФ	Годы проведения исследования	Возраст, лет	Ожирение по ИМТ		
			вся выборка, %	мужчины, %	женщины, %
Республика Башкортостан	2010–2015 [26]	20–85	25,8		
Белгородская область	2010–2015 [26]	20–85	48,5		
Брянская область	2010–2015 [26]	20–85	27,6		
Волгоградская область	2013 [21]	25–64		20,0	25,9
Вологодская область	2013 [21]	25–64		23,4	29,7
Воронежская область	2013 [21]	25–64		30,0	36,9
Республика Дагестан	2006 [25]	14–79	14,5	11,5	16,1
Ивановская область	2013 [21]	25–64		30,0	30,1
Иркутская область	2018 [27]	27–54	16,4	10,5	21,0
Кемеровская область	2013 [21]	25–64		28,6	35,3
	2010–2015 [26]	20–85	31,4		
Красноярский край	2013 [21]	25–64		27,1	33,7
Республика Крым	2018 [28]	30–59	19,3		
Курганская область	2010–2015 [26]	20–85	10,3		
Магаданская область	2010–2015 [26]	20–85	29,6		
	1984–1986 [8]	35–64		19,0	39,0
	1988–1989 [8]	35–64		28,0	46,0
	1992–1994 [8]	35–64		17,0	30,0
	2010–2015 [26]	20–85	16,2		
Новосибирская область	1985–1986 [9]	25–64		12,0	40,0
	1988–1989 [9]	25–64		14,0	37,0
	1994–1995 [9]	25–64		15,0	34,0
	2003–2005 [15]	45–69		20,7	47,0
	2010–2015 [26]	20–85	29,2		
Омская область	2010–2015 [26]	20–85	29,2		
Оренбургская область	2013 [21]	25–64		25,4	28,2
Пермский край	2010–2015 [26]	20–85	23,8		
Приморский край	2013 [21]	25–64		27,8	27,6
Самарская область	2013 [21]	25–64		19,7	21,6
Санкт-Петербург	2013 [21]	25–64		23,9	23,6
Саратовская область	2010–2015 [26]	20–85	27,7		
Республика Саха (Якутия)	2003 [23]	45–69		28,0	51,0
	2017 [24]	25–75	15,75	15,8	15,4
Сахалинская область	2010–2015 [26]	20–85	23,9		
Республика Северная Осетия (Алания)	2013 [21]	25–64		28,6	34,1
Томская область	2013 [21]	25–64		27,2	29,3
Тюменская область	2013 [21]	25–64		26,5	36,1
Республика Чувашия	2012 [22]	От 18	14,6		
	2010–2015 [26]	20–85	18,2		
Хабаровский край	2010–2015 [26]	20–85	27,6		
ХМАО	2010–2015 [26]	20–85	34,2		
Ярославская область	2020 [29]	20–79	31,6	24,9	31,1

Таблица 2. Распространенность абдоминального ожирения в Российской Федерации по данным различных скринингов

Субъект РФ	Годы проведения исследования	Возраст, лет	АО		
			вся выборка, %	мужчины, %	женщины, %
Архангельская область	2000 [30]	18–90	65,4	37,1	82,4
Волгоградская область	2013 [20]	25–64	51,3	16,1	38,4
Вологодская область	2013 [20]	25–64	46,3	22,2	31,5
Воронежская область	2013 [20]	25–64	67,0	37,8	46,5
Ивановская область	2013 [20]	25–64	53,9	20,5	34,1
Калининградская область	2009–2011 [31]	25–74	71,8	66,9	76,4
Кемеровская область	2013 [20]	25–64	63,6	33,1	49,9
Красноярский край	2013 [20]	25–64	56,1	27,2	44,1
Новосибирская область	2003–2005 [14]	45–69	43	23,7	58,5
	2013–2016 [33]	25–44	42,9	43,2	42,7
Оренбургская область	2013 [20]	25–64	52,5	16,9	20,2
Приморский край	2013 [20]	25–64	54,6	26,5	38,3
Самарская область	2013 [20]	25–64	43,03	15,2	31,3
Санкт-Петербург	2013 [20]	25–64	57,9	28,8	39,4
Республика Саха (Якутия)	2003 [23]	45–69	Азиатский критерий: 40,0 европейский критерий: 37,1	Азиатский критерий: 35,8 европейский критерий: 26,9	42,0
	2017 [24]	25–75		26,9	42,0
Республика Северная Осетия (Алания)	2013 [20]	25–64	56,9	33,5	35,2
Томская область	2013 [20]	25–64	58,9	26,5	42,6
Тюменская область	2013 [20]	25–64	50,2	16,9	33,8
Республика Чувашия	2010 [32]	30–69	65,0		

в Воронежской и Кемеровской областях, реже всего — в Самарской и Вологодской [20]. Что касается оценки гендерных особенностей эпидемиологии ожирения, было выявлено, что среди мужчин максимальные показатели были зафиксированы в Северной Осетии (Алании) — 33,5% и в Кемеровской области — 33,1%, минимальные — в Волгоградской области — 16,1%. Среди женщин АО чаще регистрировалось в Кемеровской области — 49,9%, реже — в Самарской и Вологодской областях — 31,3% и 31,5%, соответственно [21].

В Архангельской области было проведено крупное исследование распространенности МС и его отдельных компонентов по критериям NCEP ATP III (опубликовано в 2010 г.). Всего в исследовании приняли участие 3555 человек, из них 54% мужчин и 46% женщин (отклик составил 95%). По полученным данным, в обследованной популяции распространенность АО составила 65,4%, среди мужчин — 37,1%, среди женщин — 82,4% [30]. Таким образом, в северо-западной части России АО у женщин встречалось в 2,2 раза чаще, чем у мужчин.

В Республике Саха (Якутия) оценка эпидемиологии АО впервые была проведена в 2003 г., использовался критерий ОТ/ОБ $\geq$ 0,9. В исследовании приняли участие 341 представитель некоренного населения Республики, из них 46,6% мужчин. АО у мужчин встречалось в 85% случаев, у женщин — в 76,4% случаев. При этом

АО было отмечено у 63% мужчин и 63% женщин с нормальной массой тела (ИМТ $<$ 25,0 кг/м²), у 93% мужчин и 60% женщин с избыточной массой тела, у 96% мужчин и 91% женщин с ожирением по критериям ВОЗ [23]. Таким образом, среди пришлого населения Республики Саха (Якутия) в начале 2000-х гг. АО встречалось у 9 из 10 мужчин и 8 из 10 женщин. В 2017 г., спустя почти полтора десятилетия с момента первого обследования, в рамках одномоментного обследования выборки населения Якутии в возрасте 25–75 лет, которое уже обсуждалось нами в предыдущем разделе данной статьи, дополнительно была проведена оценка наличия АО по двум критериям IDF (2006): европейскому (ОТ у мужчин $\geq$ 94 см, у женщин $\geq$ 80 см) и азиатскому (ОТ у мужчин $\geq$ 90 см, у женщин $\geq$ 80 см). Так, выяснилось, что распространенность АО у мужчин при оценке по азиатскому критерию оказалась выше, чем по европейскому, и составила 35,8% (n=93) против 26,9% (n=70) соответственно. Среди женщин распространенность АО составила 42,0% [24].

В Калининградской области в период с 2009 по 2011 гг. сотрудниками ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России проводилась оценка распространенности АО по критериям IIS (2009; ОТ $\geq$ 94 см для мужчин и $\geq$ 80 см для женщин) репрезентативной выборки населения в возрасте 25–74 лет (n=312,



Рисунок 2. Эпидемиологические исследования ожирения в Российской Федерации с 1984 по 2020 гг.

Примечание. Синий цвет — регионы, в которых изучалась эпидемиология ожирения по ИМТ. «Звездочки» — регионы, где изучалась распространенность абдоминального ожирения.

Figure 2. Epidemiological studies of obesity in the Russian Federation from 1984 to 2020.

Note. Blue — regions in which the epidemiology of obesity by BMI was studied. "Stars" — regions where the prevalence of abdominal obesity was studied.

48,4% мужчин, 51,6% женщин). АО было зафиксировано у 71,8% всей обследованной популяции (66,9% мужчин и 76,4% женщин) [31].

В 2010 г. было опубликовано исследование распространенности МС в г. Чебоксары (Чувашская Республика). Была обследована случайная городская выборка ($n=1800$ человек), отклик составил 87,2%, таким образом, в исследовании приняли участие 1570 человек в возрасте 30–69 лет, из них 39,5% мужчин и 60,5% женщин. Для оценки распространенности отдельных компонентов МС в рамках данной работы использовались критерии NCEP ATP III, 2001. Было показано, что АО встречалось у 65% пациентов обследованной выборки. Интересно, что у лиц, имевших МС по результатам данного исследования (14,2% мужчин, 23,8% женщин), избыточная масса тела по критериям ВОЗ была зафиксирована у 57,9% мужчин и 31,0% женщин, ожирение I ст. (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) — у 21,6% мужчин, 39,4% женщин, ожирение II ст. (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) — у 1,1 и 14,6% соответственно, а ожирение III ст. у мужчин не встречалось, а у женщин составило 2,2% [32].

По данным исследования, проведенного в Новосибирске в 2013–2016 гг. на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (руководитель — чл.-корр. РАН М.И. Воевода, отв. исполнитель — д.м.н. Д.В. Денисова), в рамках одномоментного обследования репрезентативной выборки населения в возрасте 25–44 лет ($n=906$, из них 414 мужчин, 492 женщины) были получены данные, согласно которым, распространенность АО по критериям ВНОК (2009) (ОТ>94 см у мужчин, >80 см у женщин) составила 42,9% (43,2% мужчин, 42,7% женщин) [33], причем не было обнаружено достоверных отличий по полу. Таким образом, распространенность АО в Сибири оказалась почти в 2 раза выше, чем в среднем по стране по данным ЭССЕ-РФ [20, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиология ожирения в Российской Федерации изучается уже более 30 лет. За это время накопились данные по различным регионам, что позволяет сделать вывод о том, что распространенность ожирения в России не только остается высокой, но и год от года увеличивается, причем практически по всем регионам. Так, распространенность ожирения по ИМТ среди всей взрослой популяции была максимальной в Белгородской области (48,5%), минимальной — в Республике Дагестан (14,5%), Чувашии (14,6%). Среди мужчин ожирение по критериям ВОЗ чаще всего встречалось в Воронежской и Ивановской областях (30,0%), среди женщин — в Республике Саха (Якутия) по данным 2003 г. (51,0%). Меньше всего мужчин с ожирением по ИМТ было выявлено в Иркутской области (10,5%), женщин — в Республике Саха (Якутия) в 2017 г. (15,4%).

Распространенность АО на территории России была максимальной в Калининградской области (71,8%), минимальной — в Новосибирской и Самарской областях (43,0%). Наибольшее количество мужчин с АО было зафиксировано в Калининградской области (66,9%), женщин — в Архангельской области (82,4%). Реже всего мужчины с АО встречались в Самарской области (15,2%), женщины — в Оренбургской области (20,2%). Безусловно, сравнивать между собой исследования, в которых использовались разные критерии АО, не очень корректно, однако это позволяет сделать важный вывод о том, что в Российской Федерации не хватает крупных многоцентровых исследований, проводимых по единой методологии. В пользу этого тезиса свидетельствует также тот факт, что по некоторым регионам информация доступна только в виде опросов (онлайн или офлайн) и деперсонализированных данных медицинских карт, а не результатов полноценных скрининговых обследований.

Российская Федерация — многонациональная страна, и коренные народы субъектов, входящих в состав России, могут иметь особенности в распространенности кардиометаболических факторов риска, в том числе ожирения и связанных с ним ССЗ, об этом свидетельствуют отрывочные сведения, которые нам удалось получить по некоторым регионам (Республики Дагестан, Саха (Якутия), Чувашия). Но на территории страны до сих пор остается много регионов, об эпидемиологии ожирения в которых не удалось обнаружить публикаций в свободном доступе (рис. 2).

Анализ доступных результатов многолетних наблюдений за эпидемиологией ожирения в отдельных регионах демонстрирует, что во всех субъектах РФ, на территории которых проводилось более одного скринингового обследования, отмечается увеличение распространенности ожирения. Это обуславливает необходимость усиления мер борьбы с избыточной массой тела и ожирением во всех возрастных группах по всей стране, например, мер по пропаганде здорового типа питания начиная с детского возраста, созданию бесплатных спортивных залов, что поможет популяризировать занятия спортом, особенно среди молодежи.

На сегодняшний день в Российской Федерации продолжают эпидемиологические исследования ожире-

ния, в том числе крупный многоцентровой скрининг-проект ЭССЕ-РФ. Эти проекты в будущем позволят получить более полную картину распространенности ожирения на территории нашей страны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Бюджетная тема, рег. №122031700115-7 «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции» и рег. № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

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

Участие авторов. Алфёрова В.И. — сбор и обработка материала, написание текста статьи; Мустафина С.В. — концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., 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. Raeisi T, Mozaffari H, Sepehri N, et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2022;27(3):893-911. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01269-3>
3. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
5. Симонова Г.И., Никитин Ю.П., Брагина О.М., и др. Фактическое питание и здоровье населения Сибири: результаты двадцатилетних эпидемиологических исследований // *Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. — 2006. — Т. 26. — №4. — С. 22-30. [Simonova GI, Nikitin YuP, Bragina OM, et al. Fakticheskoe pitanie i zdorov'e naseleniya Sibiri: rezul'taty dvadtsatiletnikh epidemiologicheskikh issledovaniy. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2006;26(4):22-30. (In Russ.)].
6. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(S1):S4-S7. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-Srev>
7. Dyer AR, Elliott P, Shipley M. Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure. Findings for the 10,079 persons in the INTERSALT Study. *Am J Epidemiol*. 1990;131(4):589-596. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115543>
8. Жуковский Г.С., Варламова Т.А., Константинов В.В., и др. Закономерности формирования динамики и территориальных различий эпидемиологической ситуации в отношении ишемической болезни сердца // *Кардиология*. — 1996. — Т. 36. — №3. — С. 8-17. [Zhukovskii GS, Varlamova TA, Konstantinov VV, et al. Zakonomernosti formirovaniya dinamiki i territorial'nykh razlichii epidemiologicheskoi situatsii v otnoshenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Kardiologiya*. 1996;36(3):8-17. (In Russ.)].
9. Малиютина С.К., Серова Н.В., Никитин Ю.П., Насонова Н.В. Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). — Новосибирск: Академическое издательство «Гео»; 2016. — С. 275-292. [Malyutina SK, Serova NV, Nikitin YuP, Nasonova NV. *Monitorirovanie serdechno-sosudistoi zabolevaemosti, smertnosti i ikh faktorov riska v raznykh regionakh mira (proekt VOZ MONICA)*. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo «Geo»; 2016. P. 275-292. (In Russ.)].
10. Мустафина С.В., Малиютина С.К., Рымар О.Д., и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена, по данным проспективного исследования в Сибири // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №4. — С. 14-28. [Mustafina SV, Malyutina SK, Ryamar OD, et al. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in Siberia. *Obesity and Metabolism*. 2015;12(4):24-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2015424-28>
11. Токарева З.Н., Евдокимова А.А., Деев А.Д., Мамедов М.Н. Динамика клинико-биохимических показателей метаболического синдрома: данные 6-летнего проспективного популяционного исследования // *Профилактическая медицина*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 25-29. [Tokareva ZN, Evdokimova AA, Deev AD, Mamedov MN. Time course of changes in the clinical and biochemical parameters of metabolic syndrome: The data of a 6-year prospective population-based study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;17(2):25-29. (In Russ.)].
12. Pikhart H, Bobak M, Malyutina S, et al. 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. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
13. Larsson SC. *Epidemiology of Obesity and Diabetes From: Contemporary Diabetes: Obesity and Diabetes*. Boston: Humana Press; 2006. P. 15-36.

14. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Щербаклова Л.В. Распространенность абдоминального ожирения в сибирской популяции // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2015. — Т. 35. — №1. — С. 60-64. [Simonova GI, Mustafina SV, Shcherbakova LV. Rasprostranennost' abdominal'nogo ozhireniya v sibirskoi populyatsii. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2015;35(1):60-64. (In Russ.)].
15. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. — 2011. — Т. 31. — №5. — С. 100-106. [Simonova GI, Mustafina SV, Pechenkina EA. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v Sibiri: populyatsionnoe issledovanie v g. Novosibirsk. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2011;31(5):100-106. (In Russ.)].
16. Pikhart H, Bobak M, Malyutina S, et al. Obesity and Education in Three Countries of the Central and Eastern Europe: The HAPIEE Study. *Cent Eur J Public Health*. 2007;15(4):140-142. doi: <https://doi.org/10.21101/cejph.a3452>
17. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — Т. 19. — №3. — С. 209-215. [Shalnova SA, Drapkina OM. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(3):209-215. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2602>
18. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2017. — Т. 16. — №4. — С. 4-10. [Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(4):4-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-4-10>
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
20. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 14-22. [Zhernakova YV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. *Therapeutic archive*. 2018;90(10):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>
21. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — Т. 23. — №6. — С. 123-130. [Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of cardiology*. 2018;23(6):123-130. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
22. Маркова Т.Н., Кичигин В.А., Марков Д.С. Возрастно-половые и этнические особенности распространенности ожирения в Чувашской республике // *Вестник Чувашского университета*. — 2012. — №3. — С. 436-440. [Markova TN, Kichigin VA, Markov DS. Vozrastno-pолоvyie i etnicheskie osobennosti rasprostranennosti ozhireniya v Chuvashskoi respublike. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2012;3:436-440. (In Russ.)].
23. Кылбанова Е.С., Малутина С.К., Щербаклова Л.В., Симонова Г.И. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди пришлового городского населения Якутии // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. — 2006. — Т. 4. — №1. — С. 5-13. [Kylbanova ES, Malyutina SK, Shcherbakova LV, Simonova GI. Rasprostranennost' izbytochnoi massy tela i ozhireniya sredi prishlogo gorodskogo naseleniya Yakutii. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2006;4(1):5-13. (In Russ.)].
24. Иванова С.М., Попова Е.К., Матвеева Р.Е., и др. Оценка распространенности избыточной массы тела и абдоминального ожирения среди сотрудников СВФУ республики Саха (Якутия) // *Синергия наук*. — 2019. — №36. — С. 392-403. [Ivanova SM, Popova EK, Matveeva RE, et al. Otsenka rasprostranennosti izbytochnoi massy tela i abdominal'nogo ozhireniya sredi sotrudnikov SVFU respublik Sakha (Yakutiya). *Sinerhiya nauk*. 2019;36:392-403. (In Russ.)].
25. Шамов И.А., Ахмедов И.Г., Багомедова Н.В., Омарова Х.Г. Распространенность ожирения в Республике Дагестан // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — Т. 52. — №3. — С. 26-30. [Shamov IA, Akhmedov IG, Bagomedova NV, Omarova KG. Prevalence of obesity in the Republic of Dagestan. *Problems of Endocrinology*. 2006;52(3):26-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl200652326-30>
26. Щелькалина С.П., Ерюкова Т.А., Николаев Д.В., и др. Распространенность факторов сердечно-сосудистого и метаболического рисков по данным центров здоровья // *Российский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 23. — №1. — С. 4-10. [Shchelykalina SP, Eryukova TA, Nikolaev DV, et al. The prevalence of factors of cardiovascular and metabolic risks according data of health centers. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017;23(1):4-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-1-4-10>
27. Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №2. — С. 17-22. [Menshikova LV, Babanskaya EB. Age and sex epidemiology of obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):17-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET8782>
28. Крючкова О.Н., Григорьев П.Е., Сухарева И.А., и др. Анализ распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди мужского населения Республики Крым // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 62-70. [Kryuchkova ON, Grigor'ev PE, Sukhareva IA, et al. Analysis of cardiovascular diseases risk factors distribution among male population of the republic of Crimea. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2020;23(1):62-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-62-70>
29. Тятенкова Н.Н., Уварова Ю.Е. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Ярославской области // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 164-170. [Tyatenkova NN, Uvarova YE. Prevalence of overweight and obesity among the adult population of the Yaroslavl region. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):164-170. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10284>
30. Sidorenko O, Nilssen O, Brenn T, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study. *BMC Public Health*. 2010;10(1):23. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-23>
31. Шавшин Д.А., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда // *Артериальная гипертензия*. — 2015. — Т. 21. — №6. — С. 630-638. [Shavshin DA, Rotar OP, Solntsev VN, et al. The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad. *Arterial Hypertens*. 2015;21(6):630-638. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-6-630-638>
32. Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д., и др. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2010. — Т. 9. — №1. — С. 10-14. [Tokareva ZN, Mamedov MN, Deev AD, et al. Prevalence and specific features of metabolic syndrome in urban adult population. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(1):10-14. (In Russ.)].
33. Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., и др. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №10. — С. 51-56. [Voevoda MI, Kovalkova NA, Ragino Yul, et al. Prevalence of metabolic syndrome in 25-45-year-old Novosibirsk dwellers. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(10):51-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881051-56>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Алферова Влада Игоревна [Vlada I. Alferova, MD];** адрес: Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 96-105. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>

TO CITE THIS ARTICLE:

Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>



ФАСТФУД И ОЖИРЕНИЕ – ПОД УГРОЗОЙ ДЕТИ И ПОДРОСТКИ?

© А.Ш. Цутиева*, Ф.Х. Дзгоева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В современном мире фастфуд становится частью культуры питания, при этом дети и подростки не исключение. Достаточно насыщенный образ жизни и отсутствие времени способствуют все более частому обращению к ресторанам быстрого питания. Учитывая национальную политику здравоохранения многих стран, в том числе по сохранению и поддержке здорового образа жизни среди подростков и детей, внимание исследователей все больше привлекает вопрос зависимости ожирения от приема фастфуда среди подрастающего поколения. В данном обзоре авторы проанализировали опубликованные данные исследований различных уровней относительно нескольких вопросов: существует ли зависимость между приемом фастфуда и ожирением среди детей и подростков; как удаленность ресторанов быстрого питания от образовательных учреждений коррелирует с развитием дальнейших метаболических патологий. Учитывая выявленную взаимосвязь между потреблением детьми и подростками фастфуда, родителям и школам обязательно нужно строго контролировать потребление нездоровой пищи, приводящей к набору массы тела и сопутствующим ожирению заболеваниям. Прекращение маркетинга нездоровой пищи, ориентированной на детей, с захватывающими рекламными персонажами и подарками может быть одним из способов оздоровления детского питания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; подростки; фастфуд; быстрое питание; нездоровая пища; ожирение; метаболический синдром.

FAST FOOD AND OBESITY: RISKS TO CHILDREN AND ADOLESCENTS?

© Aminat Sh. Tsutiyeva*, Fatima Kh. Dzgoeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

In the modern world, fast food is becoming part of the food culture; herewith, children and teenagers are no exception. A fairly busy lifestyle and lack of time contribute to an increasingly frequent appeal to fast food outlets. Given the national health policies of many countries, including those aimed at keeping up and supporting healthy lifestyles among children and adolescents, the researchers are increasingly focusing on the dependence of obesity on the younger generation's fascination with fast food. In the proposed review, the authors have analyzed the published data represented in the studies at various levels and regarding a few problems. They are: the establishment of the relationship between a systematic intake of fast food and obesity among children and adolescents; the influence of the distance of fast food outlets from educational institutions on the occurrence and development of metabolic pathologies. Taking into consideration the relationship between fast food consumption by children and adolescents, parents and schools should strictly control their intake of unhealthy foods that leads to the weight gain and obesity-related diseases. Stopping marketing of junk food targeted at kids with eye-catching advertising personalities and gifts, could be one of the ways of childhood's nutrition revitalizing.

KEYWORDS: children; adolescents; fast food; junk food; obesity; metabolic syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Нутритивная поддержка растущего организма необходима для роста и правильного развития ребенка, закладки его здоровья на долгие годы, что и создает основания для ответственного отношения к ежедневному рациону ребенка [1]. Вследствие множества внешнесредовых условий, социально-экономических изменений постоянно меняются и культурные, бытовые нормы общества, а с ними и пищевые привычки детей. Замечено, что многие из них любят есть вне дома, а взрослые допускают такой формат приема пищи, что постепенно приводит к формированию неправильных привычек у детей.

Согласно современным представлениям, фастфудом называется «еда, которую можно быстро подать готовой

к употреблению». При этом понятия «фастфуд» и «нездоровая пища» часто используются как синонимы, поскольку еду готовят заранее из замороженных полуфабрикатов и, разогрев, быстро подают посетителям [2]. Невозможно утверждать, что все фастфуды являются вредными, поскольку в добросовестных ресторанах они могут быть приготовлены с высоким содержанием питательных веществ [3]. Культура быстрого питания — это новая тенденция индустриального общества, особенно привлекательная среди детей и молодежи. Энергоемкая пища с высоким содержанием сахара/жира/соли и низкой питательной ценностью белка, клетчатки, витаминов и минералов называется нездоровой пищей [4]. К сожалению, доступность, улучшенный добавками вкус и маркетинговые стратегии делают ее популярной среди

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



детей и подростков. Одним из важных достоинств точек быстрого питания является то, что они ориентированы на максимальную скорость обслуживания и стандартизированы на минимизацию времени ожидания. Таким образом, покупатели могут сэкономить время на домашнем приготовлении пищи, но и количество блюд, как правило, здесь весьма ограничено [5]. По данным исследований, в обычный день в США почти 30% детей 4–19 лет потребляют фастфуд [6].

В систематическом обзоре, включившем 23 исследования, был сделан вывод, что потребление фастфуда имеет положительную корреляционную связь с избыточной массой тела у взрослого населения [7]. Другое исследование также показало, что быстрое питание приводит к увеличению окружности талии, что является следствием накопления висцерального жира [8].

Ретроспективное перекрестное исследование с небольшой выборкой, охватившее 529 мужчин работоспособного возраста, также показало, что нездоровое пищевое поведение, например, быстрое питание (фастфуд) или переизбыток, способствует положительному энергетическому балансу, а затем приводит к увеличению массы тела в течение длительного времени [9]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [10–13].

Данный обзор представляет собой анализ опубликованных данных исследований различных уровней относительно нескольких вопросов: существует ли зависимость между приемом фастфуда и ожирением среди детей и подростков; как удаленность ресторанов быстрого питания от образовательных учреждений коррелирует с развитием дальнейших метаболических патологий.

Процедура поиска источников

Для сбора информации были использованы полнотекстовые и реферативно-библиографические базы данных: Medline (с помощью интерфейса Pubmed), Cochrane Library, clinicaltrials.gov, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, научные электронные библиотеки eLIBRARY.RU и cyberleninka.ru. Анализ литературы проводился за последние 20 лет. Для доступа к полному тексту статей использовались сайты издательств Springer и Elsevier и полные тексты статей в PubMed Central, Киберленинке и E-library. Поиск источников первичной информации осуществлялся по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): дети; подростки; фастфуд; быстрое питание; нездоровая пища; ожирение; метаболический синдром. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR) и фильтры: типы статей — книги, клинические и оригинальные исследования, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В течение последних нескольких десятилетий детское ожирение становится все более распространенным явлением, что сопряжено с нарастанием количества сопутствующих ожирению заболеваний [14]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1,9 млрд человек на планете имеют избыточную массу

тела; в 2016 г. зарегистрировано более 650 млн больных ожирением. При этом 107,7 млн детей и подростков в 2015 г. имели избыточную массу тела или ожирение [15]. По оценке ВОЗ, к 2025 г. в силу существующих тенденций ожидается развитие ожирения у 70 млн детей до 5 лет.

По данным отдельных эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах страны колеблется от 5,5 до 11,8%, а ожирением страдают около 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей — в городской [16, 17].

При этом отмечается постоянный рост частоты ожирения у детей и подростков и в развитых странах мира: 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением. Избыточная масса тела в детстве — значимый фактор ожирения во взрослом возрасте: 50% детей, имевших избыточную массу тела в 6 лет, повзрослев, становятся тучными, а в подростковом возрасте эта вероятность увеличивается до 80%. В Китае, развивающейся стране с населением более 1,4 млрд человек, наблюдался быстрый рост распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей [18]. В 2016 г. количество китайских детей с ожирением составляло 17,2% мальчиков и 9,11% девочек [19]. Поэтому борьба с эпидемией детского ожирения имеет большое значение практически во всех странах мира.

ПРОДВИЖЕНИЕ ФАСТФУДА СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

У подростков в возрасте 12–18 лет наблюдается снижение процента потребления энергии из домашних продуктов, тогда как доля энергии из продуктов быстрого питания и фастфуда все время увеличивается [20]. Во всем мире фастфуд продвигается по-разному. Вовлечены различные способы мотивации к покупке продуктов быстрого приготовления: начиная от спонсорства спортивных или культурных соревнований с привлекательными подарками, рекламы на телевидении с анимацией и мультфильмами, вплоть до привлечения известных спортсменов и актеров к рекламе этих продуктов [21]. Помимо рекламы на телевидении, используются другие средства массовой информации (радио, журналы), агитационные плакаты, рекламные щиты. К маркетингу быстрого питания активно привлекаются кинотеатры и другие общественные места [22]. Все эти агрессивные манипуляции играют важную роль в пропаганде среди детей нездорового питания с высоким содержанием жира, натрия или сахара [23].

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПОТРЕБЛЕНИЕМ ФАСТФУДА ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ

Фастфуд набирает популярность в современных семьях, проживающих в крупных городах, потому что у работающих родителей меньше времени на приготовление еды. Дети проводят большую часть времени вне дома, посещая дополнительные занятия после уроков в школе, и едят фастфуд в школе или в других местах. Так, по данным проспективного исследования 9919 подростков, участвовавших в программе National Longitudinal Study of Adolescent Health (США), у всех подростков

обнаружена положительная корреляция между увеличением потребления фастфуда и ростом индекса массы тела (ИМТ) [24].

Социально-экономический статус — важный фактор, связанный с растущим потреблением фастфуда. При этом производители учитывают особенности национальной кухни, что также привлекает детей и подростков. Эта тенденция характерна для всех слоев населения: так, дети из обеспеченных семей тоже предпочитают фастфуд традиционной пище, несмотря на большие материальные возможности родителей и лучшие знания в области питания [25, 26].

Психологическая зависимость от ресторанов быстрого питания проявляется даже в том, что дети с избыточным весом значительно чаще узнают логотипы фастфудов, чем других продуктов [27].

Факторы, связанные с предпочтением фастфуда, включают удобство, легкую доступность, вкус, стоимость и быстрое обслуживание в магазине быстрого питания. Большинство любителей фастфуда избирают такую пищу несмотря на то, что им хорошо известно о негативных последствиях употребления нездоровой еды [28–30].

Взаимосвязь быстрого питания и ожирения у детей и подростков

В ряде исследований выявлена корреляция между быстрым питанием и ожирением в детском возрасте [7, 9, 31, 32].

В Японии было проведено исследование 2136 учеников 7-го класса (12–13 лет) в период с 2004 по 2009 г. Результаты показали, что соотношение между талией и ростом у подростков было связано с быстрым питанием [33].

Учитывая, что фастфуд рассчитан на достаточно быстрое поглощение, в последнее время проведено много исследований, посвященных изучению влияния скорости потребления пищи на метаболические характеристики. У детей, которые едят быстрее, наблюдались повышенное потребление энергии (большой аппетит), рост ИМТ и абдоминальное ожирение [34].

Многочисленные популяционные исследования подтверждают, что более быстрое поглощение пищи связано с повышенным потреблением энергии во время еды, с более высокими показателями ИМТ и ожирением. Обнаружена двукратная разница в потреблении калорий между активными и спокойными детьми: быстрые едоки потребляют в среднем на 75% ккал больше, чем медленные. Показано, что большая скорость потребления пищи зависит от размера укусов [35] и более длительного времени жевания [36, 37]. На основании этих выводов предложено повысить насыщающую способность потребляемой энергии за счет более длительного орально-сенсорного воздействия [38]. Сравнение микроструктурных моделей приема пищи во время еды показало, что у детей с ожирением скорость приема пищи выше, чем у детей со здоровым весом, что достигается за счет более крупных укусов пищи [39] и меньшего количества жеваний в расчете на кусочек [36, 40, 41]. Более длительное пережевывание оказывает двойное защитное действие против чрезмерного потребления, способствуя насыщению за счет более раннего прекращения приема пищи [42] и повышая чувство насыщения между приемами пищи [43]. При этом основные черты культу-

ры питания и мотивации, которые лежат в основе более продолжительного или быстрого приема пищи, остаются неясными, но будут иметь ключевое значение для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе стиля питания, вызывающего ожирение [34].

Дети с ожирением, как правило, едят быстрее, чем дети с нормальным весом [44], и демонстрируют меньшую вариативность в своих режимах питания [41, 45]. Была показана положительная взаимосвязь между последственным компонентом скорости питания со статусом ИМТ среди детей школьного возраста. Однако некоторые исследования не смогли показать связь между скоростью приема пищи и статусом веса [41, 46, 47], что подчеркивает стабильные поведенческие модели питания у детей дошкольного возраста [34].

В исследованиях роста и развития ребенка скорость приема пищи также была определена как поведенческий маркер предполагаемого увеличения веса и жировой массы [34].

В 2009 г. были опубликованы результаты исследования количественных различий пищевого поведения, влияющих на массу тела, детей из 406 семей. Ранняя оценка этих черт может быть использована в качестве индикаторов предрасположенности детей к увеличению веса [31].

Показана взаимосвязь между пищевым поведением и избыточной массой тела среди подростков (12–13 лет) в Японии [32]. В исследовании приняли участие 3256 школьников. Среди них быстрое поглощение пищи было характерно для учеников с избыточным весом; кроме того, было выявлено, что сочетание быстрой скорости приема пищи и полного переедания может иметь значительное влияние на избыточный вес.

Была изучена связь между пищевым поведением (скорость приема пищи и калорийность основных приемов пищи) и избыточным весом у японских детей дошкольного возраста [7]. Исследованием были охвачены 1138 дошкольников в возрасте 6–7 лет из 7 детских садов. Скорость приема пищи и избыточное потребление энергии во время основных приемов пищи связаны с избыточной массой тела у дошкольников.

Таким образом, фастфуд является фактором риска избыточного веса/ожирения среди детей и подростков [48–51].

Обобщенные данные о характере проанализированных нами исследований представлены в табл. 1.

Взаимосвязь между пищевой средой, депривацией, избыточным весом и ожирением у детей.

В 2014 г. было опубликовано исследование National Child Measurement Programme (NCMP), показавшее, что у английских детей, участвовавших в нем, распространенность избыточного веса и ожирения связана с географическими различиями в измеряемых характеристиках пищевой среды. Связь была сильнее у дошкольников 10–11 лет, чем у детей 4–5 лет. Выявлено не много доказательств того, что характеристики пищевой среды опосредуют известную связь между ограничением питания и статусом веса в этой возрастной группе [52].

Связь между депривацией и весом хорошо изучена в Великобритании [53–56], Канаде [57], США [58], Новой Зеландии [59] и Европе в целом [60]. При этом исследования

последовательно показывают, что дети с избыточным весом и ожирением чаще приезжают из более неблагополучных в социально-экономическом отношении районов.

Другое британское исследование также обнаружило положительную связь между плотностью точек фастфуда, депривацией, избыточным весом и ожирением, на этот раз у детей в возрасте 3–14 лет [61]. Канадское исследование показало, что дети из более бедных школ получают более низкокалорийную диету и больше проводят времени перед телевизором и компьютером, однако не было никакой разницы между статусом веса в бедных и богатых школах [62]. В одном английском исследовании сообщалось о положительной связи между наличием в районе точек фастфуда, весом и диетическим питанием в выборке детей в возрасте 9–10 лет [63]. Следует сказать, что большинство исследований в основном опиралось на городские и относительно небольшие выборки населения [61, 64]. В тех исследованиях, где не наблюдалось никакой связи между качеством пищевых продуктов и статусом веса у детей, это можно объяснить отсутствием различий в типах исследуемой среды, в которой находятся популяции [65].

Были найдены исследования, подтверждающие влияние различных характеристик окружающей среды или местности (таких как реклама [66, 67], семейные пищевые традиции [68] или депривация [53]) на детей младшего возраста по сравнению с детьми более старшего возраста.

В заключение можно сказать, что плотность расположения фастфуда и других заведений нездорового питания в окрестностях школ может лишь частично объяснять наблюдаемую связь между детской депривацией и детским ожирением [52].

Удаленность точек быстрого питания от образовательных учреждений и развитие метаболических патологий у детей и подростков

Учитывая, что дети часто тратят значительную часть своего активного времени в школах [69], аккумулирующие данные указывают на роль пищевых сред вблизи школ в формировании детского диетического поведения [70–72] и массы тела [70]. Другое исследование показало, что одно посещение магазина в непосредственной близости от школы привносило в среднем 360 килокалорий в рацион учащихся, и дети чаще всего покупали в таких магазинах высококалорийные и малопитательные продукты [73].

Опубликованный систематический обзор выявил положительную связь между различной продажей еды возле школ и ожирением среди их учеников [70].

Ограниченный объем данных свидетельствует о наличии устойчивой связи между близостью школ к внешней пищевой среде, вызывающей ожирение, и статусом веса во всех классах; при этом некоторые исследователи сообщают о большей взаимосвязи в младших классах. Недавнее исследование, проведенное в Нью-Йорке, показало положительную взаимосвязь между точками быстрого питания, избыточным весом и ожирением у учащихся средних/старших классов [74].

В двух исследованиях (перекрестное и перспективное), включавших в общей сложности 26 473 подростка, обнаружены некоторые свидетельства более сильной положительной связи между пищевой средой вблизи

школ и ожирением среди детей и школьников, находящихся в более неблагоприятных социально-экономических условиях. Более высокая концентрация точек быстрого питания и круглосуточных магазинов возле школ выявлена в социально-экономически неблагополучных районах, чем вблизи школ в богатых районах [72, 75, 76]. При этом многие ученые подчеркивают важность дополнительного изучения любых различий во влиянии пищевых точек вблизи школ на ожирение детей из всех социально-экономических слоев населения [77].

В самих школах различаются способы подачи пищи во многих регионах и тем более в странах, при этом фастфуд широко доступен в школах многих государств. Владельцы кафетериев в школах не хотят соблюдать сбалансированную питательную диету; на витринах школьникам предлагаются холодные сладкие напитки, чипсы и многие другие продукты с низкой питательной ценностью. Нездоровая пища в школьных кафетериях часто конкурирует с питательной домашней школьной едой. В некоторых странах введена программа здорового обеденного питания в государственных школах [2]. В начальных школах многих европейских стран ограничена коммерческая деятельность, связанная с питанием. Напитки могут предлагаться ученикам средних школ только при согласии и контроля со стороны педагогов и родителей [2].

Профилактические меры по снижению потребления фастфуда детьми и подростками

В глобальной стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью, принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2004 г., содержится призыв к конкретным, безотлагательным действиям на глобальном, региональном и местном уровнях в целях повышения качества питания и увеличения физической активности детей и подростков [15].

В принятой в 2011 г. Политической декларации совещания высокого уровня Генеральной ассамблеи организации объединенных наций по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними признается высокая важность снижения распространенности среди населения нездорового питания и дефицита физической активности. В ней также содержится обязательство по содействию реализации Глобальной стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью, включая меры, направленные на популяризацию принципов здорового питания и физической активности [15].

На прошедшей в 2012 г. сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения страны договорились о противодействии дальнейшему распространению ожирения среди детей. Это одна из шести глобальных целей в области питания, призванных улучшить питание матерей, младенцев и детей раннего возраста к 2025 г. [15].

ВОЗ разработала Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг., нацеленный на выполнение обязательств, принятых в Политической декларации ООН (одобрена главами государств и правительств в сентябре 2011 г.). Осуществление этого плана должно способствовать достижению к 2025 г. девяти глобальных целей в области неинфекционных заболеваний, включая стабилизацию глобальных показателей профилактики ожирения школьников, подростков и взрослых людей [15].

Таблица 1. Обобщенные данные исследований

№ п/п	Обнаруженная связь	Возрастная категория, число участников исследования	Тип исследования	Результаты исследования	Номер источника
1	Положительная корреляция увеличения потребления фастфуда с индексом массы тела	Подростки, n=9919	Проспективное	Потребление фастфуда и пропуск завтрака увеличиваются в период перехода к взрослой жизни, и оба диетических поведения связаны с увеличением веса от подросткового до взрослого возраста	[24]
2	Пищевое поведение, быстрое питание и ожирение	Дети (2,5–4,5 года), n=1498	Перекрестное	Доля детей, представленных по каждой категории пищевого поведения, оставалась довольно стабильной на протяжении всех исследуемых лет. Придирчивое питание и переедание связаны с массой тела у 4,5-летних детей, даже когда социальные и родительские факторы были учтены в многофакторном анализе. Придирчивые едоки в два раза чаще имели недостаточный вес в возрасте 4,5 года, чем дети, которые никогда не были разборчивыми в еде. Скорректированные отношения шансов показали, что у передающих в 6 раз больше шансов набрать лишний вес в 4,5 года, чем у детей, которые никогда не передали	[9]
3		Дети (7–12), n=406	Перекрестное	Сытость/медлительность в еде и беспокойство о еде показали отрицательную связь с весом, в то время как были положительно связаны реакция на еду, удовольствие от еды, эмоциональное переедание и желание пить. Все эффекты сохранялись после контроля возраста, пола, этнической принадлежности, образования родителей и выборки. Систематической связи эмоционального недоедания с весом не выявлено	[31]
4		Подростки (12–13 лет), n=3256	Проспективное	Среди подростков быстрое питание было связано с избыточным весом; более того, сочетание быстрой скорости приема пищи и полного переедания может иметь значительное влияние на избыточный вес	[32]
5		Дети (3–7 лет), n=1138	Перекрестное	Скорость приема пищи и избыточное потребление энергии во время основных приемов пищи связаны с избыточной массой тела у дошкольников	[7]
6		Подростки, (12–13 лет), n=2136	Проспективное	Исследование показало, что быстрое питание было связано с соотношением талии к росту (WHtR) $\geq 0,5$, а «быстрое питание и прием пищи до сытости» оказало существенное влияние на WHtR $\geq 0,5$ среди подростков. Это исследование показывает, что изменение быстрого питания на более медленное и здоровое может помочь предотвратить ожирение среди подростков.	[33]
7		Дети (4–5 лет), n=386	Когортное	Наблюдалась сильная положительная взаимосвязь между скоростью приема пищи и потреблением энергии ($r=0,61$; $P<0,001$) и положительная линейная взаимосвязь между скоростью приема пищи и статусом ИМТ детей. Дети, которые едят быстрее, потребляют на 75% больше энергии, чем дети, которые медленно едят ($\Delta 548$ кДж ($\Delta 131$ ккал); 95% ДИ 107,6–154,4, $P<0,001$), и имеют более высокое содержание энергии для всего тела ($P<0,05$) и подкожное абдоминальное ожирение ($\Delta 118,3$ см; 95% ДИ 24,0–212,7; $P=0,014$). Посреднический анализ показал, что уровень приема пищи опосредует связь между весом ребенка и потреблением энергии во время еды (b 13,59; 95% ДИ 7,48–21,83)	[34, 36]
8		Дети (8–12 лет), n=80	Перекрестное	Дети с избыточным весом ели быстрее, кусая больше, и к концу приема пищи показывали ускорение их скорости приема пищи. Можно предположить, что такой стиль питания объясняет повышенное потребление калорий у детей с ожирением, способствуя положительному энергетическому балансу в долгосрочной перспективе	[39]
9		15 974 ребенка (6–11 лет) и 8202 подростка (12–15 лет)	Перекрестное	Скорость приема пищи была положительно связана с риском избыточного веса, независимо от потребления белков, жиров и пищевых волокон. Исследование, проведенное в Японии, показало, что более высокий уровень приема пищи был независимо положительно связан с увеличением риска избыточного веса у детей и подростков	[48]
10		Дети (0,1–6,9 года), n=1322	Случай-контроль	Ожирение в семейном анамнезе, высокая масса тела при рождении и скорость приема пищи были определены как факторы риска ожирения у детей дошкольного возраста в Китае. Результаты показывают необходимость семейной терапии как части программы лечения детского ожирения, которая включает изменение поведения	[49]
11		Подростки (12–13 лет), n=5753	Когортное	Избыточный вес родителей, пропуск завтрака, быстрое переедание, чрезмерное переедание, долгие часы просмотра телевизора, долгие часы видеоигр, отсутствие физической активности и короткая продолжительность сна были связаны с избыточной массой тела у подростков. Кроме того, наблюдалась значительная отрицательная связь между избыточным весом подростков и перекусыванием у девочек и ночными перекусами у обоих полов	[50]
12		Подростки (18,4 $\pm$ 1,7 года), n=2087	Когортное	В этом исследовании 38 участников (2,9%) набрали избыточный вес. В анализе логистической регрессии риск избыточной массы тела был повышен у подростков мужского пола (OR 2,77; 95% ДИ 1,33–5,79; $P<0,01$) и у тех, кто ел быстрое питание в исходном состоянии (OR 4,40; 95% ДИ 2,22–8,75; $P<0,001$). Таким образом, быстрое питание может вызывать риск избыточного веса у японских студентов	[51]

№ п/п	Обнаруженная связь	Возрастная категория, число участников исследования	Тип исследования	Результаты исследования	Номер источника
13	Взаимосвязь между пищевой средой, депривацией и избыточным весом и ожирением	Дети (4–11 лет), n=3 003 288	Перекрестное	Авторы обнаружили положительную связь между плотностью точек нездоровой пищи в районе и распространенностью избыточного веса и ожирения у детей. Обратная связь наблюдалась для других типов точек питания, хотя после корректировки она была статистически значимой только для детей старшего возраста. Распространенность фастфуда и других заведений нездоровой пищи объясняет лишь небольшую часть наблюдаемых связей между статусом веса и социально-экономическими лишениями. На весовой статус детей может влиять их местная среда, особенно у детей старшего возраста	[52, 53]
14		Дети (5–14 лет), n=20 973	Перекрестное	Это исследование представляет доказательства связи между депривацией и детским ожирением в английской популяции. На здоровье детей из неблагополучных семей оказывает влияние ряд неблагоприятных факторов. Высокая распространенность ожирения среди этих детей является еще одним фактором, который может predisposing к увеличению заболеваемости во взрослой жизни	[55]
15		Подростки (12–16 лет), n=6684	Перекрестное	Как индивидуальный уровень, так и все 3 показателя социально-экономического статуса были обратно пропорциональны ожирению. Вероятность употребления нездорового питания увеличилась для тех, кто живет в районе с низким процентом жителей со средним образованием. Шансы быть физически неактивными увеличиваются с уменьшением уровня материального благосостояния и восприятия семейного богатства	[57]
16		Дети и подростки (0–17 лет), n=91 642	Перекрестное	Вероятность того, что ребенок страдает ожирением или избыточной массой тела, была на 20–60% выше среди детей, проживающих в районах с наиболее неблагоприятными социальными условиями, такими как небезопасное окружение; плохое жилье; а также доступ к тротуарам, паркам и центрам отдыха, кроме детей, не находящихся в таких условиях. Эффекты были намного сильнее для детей младшего возраста; например, девочки в возрасте 10–11 лет в 2–4 раза чаще, чем их сверстницы из более благоприятных районов, имели избыточный вес или страдали ожирением	[58]
17		Дети (3–14 лет), n=33 594	Наблюдательное	Существует положительная взаимосвязь между плотностью точек быстрого питания и уровнем ожирения среди детей. Также существует значительная связь между плотностью точек быстрого питания и районами с более высокими уровнями депривации	[61]
18		Дети (9,0±2,1), n=160	Перекрестное	В исследовании приняли участие 160 детей (n=48, школа А и n=112, школа В) и 156 родителей (n=43, школа А и n=113, школа В). Родители с детьми в школе А были менее образованы и имели более низкий доход, чем в школе В. Район школы А считался менее проходным, чем район школы В. Дети в школе А потребляли больше печеных продуктов, чипсов, газированных напитков, желатиновых десертов и конфет, а также меньше обезжиренных молочных продуктов и темного хлеба, чем дети в школе В. Дети в школе А больше смотрели телевизор и проводили больше времени перед компьютером, чем дети учатся в школе В, но сообщают, что меньше времени проводят сидя в будние и выходные дни. Дети в обеих школах имели избыточный вес, но не было разницы в их средних z-показателях ИМТ (школа А=0,65 по сравнению со школой В=0,81, значение p=0,38). Детерминанты избыточного веса у детей могут быть более сложными, чем можно было представить	[62]
19		Дети (9–10 лет), n=1669	Перекрестное	Нездоровое питание было связано с доступностью точек питания, приводящих к повышенному индексу массы тела. Таким образом, характеристики искусственной среды, связанные с покупкой продуктов питания, коррелируют со статусом веса у детей	[63]
20		Дети (8–10 лет), n=27	Наблюдательное	Показано, что дети реже ели с семьей и чаще перед телевизором, чем было указано в анкетах родителей, выявлено серьезное предпочтение упакованных обедов и неудовлетворенность школьными обедами. В этой небольшой выборке пищевые привычки и предпочтения детей мало коррелировали ни с полом, ни с уровнем депривации местности, в которой они жили. Условия домашнего питания сильно различались, при этом родители играли ключевую роль в обеспечении доступности и потребления пищи	[64]
21		Дети (4–10 лет), n=13 282	Перекрестное	Географические различия в ценах на фрукты и овощи достаточно велики, чтобы объяснить значительную разницу в увеличении ИМТ среди учащихся начальной школы в крупных городах. Не обнаружили влияния плотности точек питания на уровне микрорайонов, возможно, потому, что наличие не является проблемой в мегаполисах	[65]

Окончание таблицы 1.

№ п/п	Обнаруженная связь	Возрастная категория, число участников исследования	Тип исследования	Результаты исследования	Номер источника
22	Удаленность точек быстрого питания от образовательных учреждений и развитие метаболических патологий	Дети	Систематический обзор 30 исследований	В этом обзоре было обнаружено очень мало доказательств влияния розничной продовольственной среды вокруг школ на покупку и потребление продуктов питания. Но есть некоторые свидетельства влияния на массу тела	[70]
23		Дети и подростки (10–12 лет), n=833	Обсервационное	Наиболее часто покупаемыми продуктами были высококалорийные продукты и напитки с низким содержанием питательных веществ, такие как чипсы, конфеты и напитки с сахаром. Покупки, сделанные в магазинах на углу, в значительной степени способствуют потреблению энергии среди городских школьников. Усилия по профилактике ожирения, а также более широкие усилия по повышению качества питания детей в городских условиях должны включать в себя создание магазинов со здоровым питанием вблизи школ	[73]
24		Дети и подростки (11–18 лет)	Экологическое	Была обнаружена связь между более высокой плотностью ресторанов быстрого питания и более высокими показателями ожирения среди учащихся средних и старших классов. Разные модели потребления пищи могут объяснять разные детерминанты ожирения у младших и старших школьников. Региональные различия в местных ассоциациях между переменными искусственной среды и ожирением могут указывать на различия в том, как на местном уровне доступны источники здоровой пищи	[74]
25		Подростки (средний возраст 15 лет), n=23 182	Экологическое	Среди подростков с низким социально-экономическим положением наличие магазинов быстрого питания возле школ связано с накоплением нерегулярных привычек питания и большим избыточным весом. Эти данные свидетельствуют о том, что школьные районы, подверженные ожирению, могут способствовать социальному неравенству в отношении избыточной массы тела	[72]
27		Дети и подростки (11–18 лет)	Экологическое	Результаты показали, что взаимосвязи между весом и близостью к ресторану быстрого питания от школы не равны для всей молодежи. У чернокожих и латиноамериканских учеников в школах с низким доходом и городских школах выше связь между расстоянием между школой и фастфудом и массой тела молодежи, до 4 раз больше, чем общие дистанционные ассоциации	[75]
27		Дети и подростки (11–18 лет) n=13 291	Перекрестное	Это исследование в Англии мало поддерживает идею о том, что посещение мест общественного питания дома, в школе и в районах, где можно добираться на работу, увеличивает риск ожирения у детей	[76]

Ключевая рекомендация из отчета Комитета по борьбе с детским ожирением от 2016 г. [15] заключается в изучении поведенческих реакций детей на современную среду питания, вызывающую ожирение, как на критически важный объект в борьбе с детским ожирением. В отчете признается, что пищевое поведение возникает и стабилизируется в раннем возрасте и связано с более высоким потреблением энергии и быстрым набором веса среди детей в возрасте до 5 лет [78].

Таким образом, стратегия поведения и питания играет решающую роль в предотвращении ожирения детей. В противовес понятию быстрого питания (фастфуд) некоторые исследователи активно внедряют в практику как важнейшую концепцию поведенческого питания модель «медленное питание». Данная модель была официально рекомендована для контроля веса, поскольку подтверждено, что она контролирует чувство насыщения [73]. Такое простое изменение образа жизни, которое может повлиять на индивидуальный риск ожирения, имеет большое значение для стратегии профилактики затрат и выгод.

Школьные программы и санитарное просвещение также могут проводить поведенческую политику, направленную на улучшение пищевых привычек детей [79]. Снижение цен — одна из наиболее эффективных стратегий приобретения здоровой пищи [80]. Снижение цен на закуску с низким содержанием жира и размещение специальных этикеток о низком содержании жиров при-

ведет к значительному увеличению их потребления подростками [81]. Пришло время, когда реклама фастфуда и нездоровой пищи в СМИ должна строго контролироваться. Основное внимание следует уделять здоровому питанию с помощью телевидения, радио, газет и школьной программы полуденного питания [4]. Следует поощрять употребление детьми легкодоступных и приемлемых по цене домашних продуктов. Внедрение законов, регулирующих маркетинг и продажу фастфуда, может стать еще одним шагом в контроле над потреблением таких продуктов нашими детьми [4]. При этом в некоторых странах мира, например, Великобритании, уже начали добавлять главы о здоровом питании в учебники для школьников, что, безусловно, является положительным шагом в борьбе с последствиями потребления фастфуда, а также побуждает детей и их родителей к сбалансированному здоровому питанию [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая выявленную взаимосвязь между потреблением детьми и подростками фастфуда, в семьях и школах обязательно нужно строго контролировать потребление нездоровой пищи, приводящей к набору массы тела и сопутствующим ожирению заболеваниям. Прекращение маркетинга нездоровой пищи, ориентированного на детей, с привлекательными персонажами и подарка-

ми может быть одним из способов оздоровления детского питания. Среди стратегий, направленных на популяризацию здорового питания, одной из важнейших является доступность здоровой пищи с доступными ценами и в более привлекательном оформлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзо-

генно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции» № НИОКТР 122012100180-0.

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

Участие авторов. Цутиева А.Ш. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи; Дзгоева Ф.Х. — редактирование текста статьи, внесение правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hoque MS, Banu Y, Majumder SR, et al. *Food and nutrition*. In: Subhan A, editor. *English for Today, trial ed Dhaka*. National curriculum and text book board; 2012. P. 21.
- Das JC. Fast Food Consumption in Children: A Review. *Med Clin Rev*. 2016;01(01). doi: <https://doi.org/10.21767/2471-299X.1000001>
- Fast foods: Wikipedia the Free Encyclopedia.
- Kaushik JS, Narang M, Parakh A. Fast food consumption in children. *Indian Pediatr*. 2011;48(2):97-101. doi: <https://doi.org/10.1007/s13312-011-0035-8>
- Maruyama K, Sato S, Ohira T, et al. The joint impact on being overweight of self reported behaviours of eating quickly and eating until full: cross sectional survey. *BMJ*. 2008;337:a2002. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.a2002>
- Bowman SA, Gortmaker SL, Ebbeling CB, et al. Effects of Fast-Food Consumption on Energy Intake and Diet Quality Among Children in a National Household Survey. *Pediatrics*. 2004;113(1):112-118. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.112>
- Lin M, Pan L, Tang L, et al. Association of eating speed and energy intake of main meals with overweight in Chinese pre-school children. *Public Health Nutr*. 2014;17(9):2029-2036. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980013002176>
- Mochizuki K, Yamada M, Miyauchi R, et al. Self-reported faster eating is positively associated with accumulation of visceral fat in middle-aged apparently healthy Japanese men. *Eur J Nutr*. 2014;53:1187-1194. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0619-2>
- Dubois L, Farmer A, Girard M, et al. Problem Eating Behaviors Related to Social Factors and Body Weight in Preschool Children: A Longitudinal Study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2007;4:9-18. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5868-4-9>
- Andrade AM, Greene GW, Melanson KJ. Eating Slowly Led to Decreases in Energy Intake within Meals in Healthy Women. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(7):1186-1191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.04.026>
- Hsieh SD, Muto T, Murase T, et al. Eating until feeling full and rapid eating both increase metabolic risk factors in Japanese men and women. *Public Health Nutr*. 2011;14:1266-1269. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980010003824>
- Inoue M, Nakao M, Nomura K, et al. Lack of leisure-time physical activity in non-obese Japanese men with components of metabolic syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2011;223:269-276. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.223.269>
- Tanihara S, Imatoh T, Miyazaki M, et al. Retrospective longitudinal study on the relationship between 8-year weight change and current eating speed. *Appetite*. 2011;57(1):179-183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.04.017>
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- World Health Organization [Internet]. Report of the commission on ending childhood obesity. 2016. Available from: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/ru/>
- Ожирение у детей и подростков. Клинические рекомендации. МЗ РФ; 2014. 38 с. [Ozhirenie u detei i podrostkov. Klinicheskie rekomendatsii. MZ RF; 2014. 38 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://rae.org.ru/system/files/documents/pdf/kr229_ozhirenie_u_detey_i_podrostkov.pdf
- Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // *Ожирение и метаболизм*. — 2004. — Т. 1. — №1. — С. 17-23. [Peterkova VA, Remizov OV. Ozhirenie v detskom vozraste. *Obesity and metabolism*. 2004;1(1):17-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5174>
- Cheng TO. China's Epidemic of Child Obesity. *Int J Cardiol*. 2014;172:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.250>
- Ji CY, Chen TJ. Empirical changes in the prevalence of overweight and obesity among Chinese Students from 1985 To 2010 and corresponding preventive strategies. *Biomed Environ Sci*. 2013;26:1-12. doi: <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.01.001>
- Nielsen S. Trends in Food Locations and Sources among Adolescents and Young Adults. *Prev Med (Baltim)*. 2002;35(2):107-113. doi: <https://doi.org/10.1006/pmed.2002.1037>
- Kelly B, Hattersley L, King L, Flood V. Persuasive food marketing to children: use of cartoons and competitions in Australian commercial television advertisements. *Health Promot Int*. 2008;23(4):337-344. doi: <https://doi.org/10.1093/heapro/dan023>
- Batada A, Seitz MD, Wootan MG, Story M. Nine out of 10 Food Advertisements Shown During Saturday Morning Children's Television Programming Are for Foods High in Fat, Sodium, or Added Sugars, or Low in Nutrients. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(4):673-678. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.01.015>
- Hawkes C. Marketing activities of global soft drink and fast food companies in emerging markets: a review. In: Globalization, Diet and Non communicable Diseases. World Health Organization 2002 [cited: July 14, 2010]. Available from: whqlibdoc.who.int/publications/9241590416.pdf
- Niemeier HM, Raynor HA, Lloyd-Richardson EE, et al. Fast Food Consumption and Breakfast Skipping: Predictors of Weight Gain from Adolescence to Adulthood in a Nationally Representative Sample. *J Adolesc Heal*. 2006;39(6):842-849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.07.001>
- Gomez-Martinez S, Martinez-Gomez D, Perez de Heredia F, et al. Eating habits and total and abdominal fat in Spanish adolescents: influence of physical activity. The AVENA study. *J Adolesc Health*. 2012;50:403-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2011.08.016>
- Vijayapushpam T, Menon KK, Rao DR, Antony GM. A qualitative assessment of nutrition knowledge levels and dietary intake of schoolchildren in Hyderabad. *Public Health Nutr*. 2003;6(7):683-688. doi: <https://doi.org/10.1079/PHN2003478>
- Arredondo E, Castaneda D, Elder JP, et al. Brand Name Logo Recognition of Fast Food and Healthy Food among Children. *J Community Health*. 2009;34(1):73-78. doi: <https://doi.org/10.1007/s10900-008-9119-3>
- Goon S. Fast Food Consumption and Obesity Risk among University Students of Bangladesh. *Eur J Prev Med*. 2014;2(6):99-104. doi: <https://doi.org/10.11648/j.ejpm.20140206.14>
- Ohkuma T, Hirakawa Y, Nakamura U, et al. Association between eating rate and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2015;39(11):1589-1596. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.96>
- Smith CF, Geiselman PJ, Williamson DA, et al. Association of dietary restraint and disinhibition with eating behavior, body mass, and hunger. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes*. 1998;3(1):7-15. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03354907>

31. Webber L, Hill C, Saxton J, et al. Eating Behaviour and Weight in Children. *Int J Obesity*. 2009;33:21-28. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.219>
32. Ochiai H, Shirasawa T, Ohtsu T, et al. Eating behaviors and overweight among adolescents: A population-based survey in Japan. *J Obes*. 2013;2013:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/717942>
33. Ochiai H, Shirasawa T, Nanri H, et al. Eating quickly is associated with waist-to-height ratio among Japanese adolescents: a cross-sectional survey. *Arch Public Heal*. 2016;74(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1186/s13690-016-0130-3>
34. Fogel A, Goh AT, Fries LR, et al. Faster eating rates are associated with higher energy intakes during an ad libitum meal, higher BMI and greater adiposity among 4-5-year-old children: results from the Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes (GUSTO) cohort. *Br J Nutr*. 2017;117(7):1042-1051. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114517000848>
35. Zijlstra N, de Wijk R, Mars M, et al. Effect of bite size and oral processing time of a semisolid food on satiation. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):269-275. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27694>
36. Fogel A, Goh AT, Fries LR, et al. A description of an 'obesogenic' eating style that promotes higher energy intake and is associated with greater adiposity in 4.5 year-old children: Results from the GUSTO cohort. *Physiol Behav*. 2017;176:107-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.02.013>
37. Zhu Y, Hollis JH. Increasing the Number of Chews before Swallowing Reduces Meal Size in Normal-Weight, Overweight, and Obese Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(6):926-931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.08.020>
38. de Graaf C. Texture and satiation: The role of oro-sensory exposure time. *Physiol Behav*. 2012;107(4):496-501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.05.008>
39. Laessle R, Uhl H, Lindel B, Müller A. Parental influences on laboratory eating behavior in obese and non-obese children. *Int J Obes*. 2001;25(S1):S60-S62. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801701>
40. Chei C, Toyokawa S, Kano K. Relationship between eating habits and obesity among preschool children in Ibaraki Prefecture, Japan. *Japanese J Heal Hum Ecol*. 2005;71(2):73-82. doi: <https://doi.org/10.3861/jshhe.71.73>
41. Drabman RS, Cordua GD, Hammer D, et al. Developmental Trends in Eating Rates of Normal and Overweight Preschool Children. *Child Dev*. 1979;50(1):211-216. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1979.tb02996.x>
42. de Graaf C. Why liquid energy results in overconsumption. *Proc Nutr Soc*. 2011;70(2):162-170. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665111000012>
43. Cecil J, Francis J, Read N. Relative Contributions of Intestinal, Gastric, Oro-sensory Influences and Information to Changes in Appetite Induced by the Same Liquid Meal. *Appetite*. 1998;31(3):377-390. doi: <https://doi.org/10.1006/appe.1998.0177>
44. Drabman RS, Hammer D, Jarvie GJ. Eating styles of obese and nonobese black and white children in a naturalistic setting. *Addict Behav*. 1977;2(2-3):83-86. doi: [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(77\)90023-5](https://doi.org/10.1016/0306-4603(77)90023-5)
45. Llewellyn CH, van Jaarsveld CH, Boniface D, et al. Eating rate is a heritable phenotype related to weight in children. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1560-1566. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26175>
46. Park S, Shin W-S. Differences in eating behaviors and masticatory performances by gender and obesity status. *Physiol Behav*. 2015;138:69-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.001>
47. Isabel CAC, Moysés MR, van der Bilt A, et al. The relationship between masticatory and swallowing behaviors and body weight. *Physiol Behav*. 2015;151:314-319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.08.006>
48. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, et al. Self-Reported Rate of Eating and Risk of Overweight in Japanese Children: Ryukyus Child Health Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;58(4):247-252. doi: <https://doi.org/10.3177/jnsv.58.247>
49. He Q, Ding Z, Fong D, Karlberg J. Risk factors of obesity in preschool children in China: a population-based case-control study. *Int J Obes*. 2000;24(11):1528-1536. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801394>
50. Sun Y, Sekine M, Kagamimori S. Lifestyle and Overweight Among Japanese Adolescents: The Toyama Birth Cohort Study. *J Epidemiol*. 2009;19(6):303-310. doi: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20080095>
51. Yamane M, Ekuni D, Mizutani S, et al. Relationships between eating quickly and weight gain in Japanese university students: A longitudinal study. *Obesity*. 2014;22(10):2262-2266. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20842>
52. Cetateanu A, Jones A. Understanding the relationship between food environments, deprivation and childhood overweight and obesity: Evidence from a cross sectional England-wide study. *Health Place*. 2014;27(2):68-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2014.01.007>
53. Conrad D, Capewell S. Associations between deprivation and rates of childhood overweight and obesity in England, 2007-2010: an ecological study. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000463. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000463>
54. Cummins SCJ, McKay L, MacIntyre S. McDonald's restaurants and neighborhood deprivation in Scotland and England. *Am J Prev Med*. 2005;29:308-310.
55. Kinra S, Nelder RP, Lewendon GJ. Deprivation and childhood obesity: A cross sectional study of 20,973 children in Plymouth, United Kingdom. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(6):456-460. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.54.6.456>
56. Macdonald L, Cummins S, Macintyre S. Neighbourhood fast food environment and area deprivation — substitution or concentration? *Appetite*. 2007;49(1):251-254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2006.11.004>
57. Janssen I, Boyce WF, Simpson K, Pickett W. Influence of individual- and area-level measures of socioeconomic status on obesity, unhealthy eating, and physical inactivity in Canadian adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1):139-145. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.1.139>
58. Singh GK, Siahpush M, Kogan MD. Neighborhood Socioeconomic Conditions, Built Environments, And Childhood Obesity. *Health Aff*. 2010;29(3):503-512. doi: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2009.0730>
59. Pearce J, Blakely T, Witten K, Bartie P. Neighborhood Deprivation and Access to Fast-Food Retailing. A National Study. *Am J Prev Med*. 2007;32(5):375-382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2007.01.009>
60. Knai C, Lobstein T, Darmon N, Rutter H, McKee M. Socioeconomic Patterning of Childhood Overweight Status in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(4):1472-1489. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph9041472>
61. Fraser LK, Edwards KL. The association between the geography of fast food outlets and childhood obesity rates in Leeds, UK. *Health Place*. 2010;16(6):1124-1128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2010.07.003>
62. Merchant AT, Dehghan M, Behnke-Cook D, Anand SS. Diet, physical activity, and adiposity in children in poor and rich neighbourhoods: a cross-sectional comparison. *Nutr J*. 2007;6(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-1>
63. Jennings A, Welch A, Jones AP, et al. Local Food Outlets, Weight Status, and Dietary Intake. *Am J Prev Med*. 2011;40(4):405-410. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2010.12.014>
64. Briggs L, Lake AA. Exploring school and home food environments: perceptions of 8-10-year-olds and their parents in Newcastle upon Tyne, UK. *Public Health Nutr*. 2011;14(12):2227-2235. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368890011001984>
65. Sturm R, Datar A. Body mass index in elementary school children, metropolitan area food prices and food outlet density. *Public Health*. 2005;119(12):1059-1068. doi: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2005.05.007>
66. Buijzen M, Reijmersdal VAE, Owen LH. Introducing the PCMC model: an investigative framework for young people's processing of commercialized media content. *Commun Theory*. 2010;20:427-450.
67. Story M, French S. Food advertising and marketing directed at children and adolescents in the US *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2004;1(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5868-1-3>
68. Patterson TL, Rupp JW, Sallis JF, Atkins CJ, Nader PR. Aggregation of Dietary Calories, Fats, and Sodium in Mexican-American and Anglo Families. *Am J Prev Med*. 1988;4(2):75-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(18\)31200-5](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(18)31200-5)
69. Hofferth SL, Sandberg JF. How American Children Spend Their Time. *J Marriage Fam*. 2001; 63 (2): 295-308.
70. Virtanen M, Kivimäki H, Ervasti J, et al. Fast-food outlets and grocery stores near school and adolescents' eating habits and overweight in Finland. *Eur J Public Health*. 2015;25(4):650-655. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv045>
71. Gittelsohn J, Kumar MB. Preventing childhood obesity and diabetes: is it time to move out of the school? *Pediatr Diabetes*. 2007;8(s9):55-69. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00333.x>
72. He M, Tucker P, Irwin JD, Gilliland J, Larsen K, Hess P. Obesogenic neighbourhoods: the impact of neighbourhood restaurants and convenience stores on adolescents' food consumption behaviours. *Public Health Nutr*. 2012;15(12):2331-2339. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368890012000584>

73. Borradaile KE, Sherman S, Vander Veur SS, et al. Snacking in Children: The Role of Urban Corner Stores. *Pediatrics*. 2009;124(5):1293-1298. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0964>
74. Dwicaksono A, Brissette I, Birkhead GS, et al. Evaluating the Contribution of the Built Environment on Obesity Among New York State Students. *Heal Educ Behav*. 2018;45(4):480-491. doi: <https://doi.org/10.1177/1090198117742440>
75. Grier S, Davis B. Are all proximity effects created equal? Fast food near schools and body weight among diverse adolescents. *J Public Policy Mark*. 2013;32(1):116-128. doi: <https://doi.org/10.1509/jppm.11.158>
76. Griffiths C, Frearson A, Taylor A, et al. A cross sectional study investigating the association between exposure to food outlets and childhood obesity in Leeds, UK. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-014-0138-4>
77. Sanchez-Vaznaugh EV, Weverka A, Matsuzaki M, Sánchez BN. Changes in Fast Food Outlet Availability Near Schools: Unequal Patterns by Income, Race/Ethnicity, and Urbanicity. *Am J Prev Med*. 2019;57(3):338-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.04.023>
78. Nishtar S, Gluckman P, Armstrong T. Ending childhood obesity: a time for action. *Lancet*. 2016;387(10021):825-827. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00140-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00140-9)
79. French SA. Pricing effects on food choices. In: *Journal of Nutrition*. Vol 133. ; 2003. doi: <https://doi.org/10.1093/jrn/133.3.841s>
80. Gortmaker SL, Peterson K, Wiecha J, et al. Reducing Obesity via a School-Based Interdisciplinary Intervention Among Youth. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(4):409. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.153.4.409>
81. French S, Jeffery RW, Story M, et al. Pricing and promotion effects on low fat vending snack purchases: the CHIPS study. *Am J Public Health*. 2001;91:112-117.
82. Thomas L. How Fast Food Affects Children's Health. Medical News. 23 Aug 2018. Available from: <https://www.news-medical.net/health/How-Fast-Food-Affects-Childrens-Health.aspx>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Цутиева Аминат Шамхановна [Aminat Sh. Tsutiyeva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8720-728X>; e-mail: aminka094@mail.ru

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima Kh. Dzgoeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>; Scopus Author ID: 57202120653; eLibrary SPIN: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Цутиева А.Ш., Дзгоева Ф.Х. Фастфуд и ожирение — под угрозой дети и подростки? // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 106-115. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12755>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsutiyevev ASh, Dzgoeva FKh. Fast food and obesity: risks to children and adolescents? *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):106-115. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12755>

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ: В ФОКУСЕ ВИТАМИН D



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

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Основной целью бариатрической хирургии является снижение веса за счет кардинальных дифференциальных изменений анатомо-физиологических особенностей желудочно-кишечного тракта. При этом одним из наиболее частых осложнений хирургии ожирения, особенно операций, связанных с нарушением всасывания, является дефицит витамина D. Пациенты с ожирением изначально имеют широкий спектр предрасполагающих факторов к метаболическим заболеваниям скелета из-за проблем, связанных с образом жизни. Дефицит питательных веществ при высококалорийном питании и малоподвижный образ жизни с тенденцией носить одежду, закрывающую большую часть кожных покровов, снижают уровень 25(OH)D в сыворотке крови. К тому же ситуация усугубляется уменьшением биодоступности 25(OH)D из-за его секвестрации в жировой ткани и полной недоступностью его для центрального кровотока. Последствия бариатрической операции — уменьшение количества кожи и нарушение всасывания могут усугубить имеющийся дефицит. В результате снижение уровня 25(OH)D и последующие за ним гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз отрицательно влияют на состояние здоровья костной ткани. Представленный литературный обзор посвящен проблемам хирургии ожирения и дефициту витамина D. Основное внимание уделяется метаболизму костной ткани, связанному с бариатрическими операциями, обсуждаются причины до- и послеоперационного дефицита витамина D, а также приводятся рекомендации по его лечению после хирургии ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; метаболизм, ожирение; бариатрическая хирургия.

EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY ON BONE METABOLISM: FOCUSING ON VITAMIN D

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

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The main goal of bariatric surgery is weight loss due to fundamental differential changes in the anatomical and physiological characteristics of the gastrointestinal tract. At the same time, one of the most frequent complications of obesity surgery, especially operations associated with malabsorption, is vitamin D deficiency. Patients with obesity initially have a wide range of predisposing factors for metabolic diseases of the skeleton due to lifestyle problems. Nutrient deficiencies with high-calorie diets and a sedentary lifestyle with a tendency to wear clothing that covers most of the skin — reduces serum 25 (OH) D levels. In addition, the situation is aggravated by a decrease in the bioavailability of 25 (OH) D due to its sequestration in adipose tissue and its complete inaccessibility to the central blood flow. The consequences of bariatric surgery — a decrease in the amount of skin and malabsorption can aggravate the existing deficiency. As a result of a decrease in the level of 25 (OH) D and subsequent hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism, negatively affect the state of bone health. The presented literature review is devoted to the problems of obesity surgery and vitamin D deficiency. The main focus is on bone metabolism associated with bariatric surgery, the causes of pre and postoperative vitamin D deficiency are discussed, and recommendations for its treatment after obesity surgery are given.

KEYWORDS: vitamin D; metabolism; obesity; bariatric surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Уже несколько десятилетий подряд борьба с эпохой пандемии ожирения и коморбидных с ним состояний является приоритетным направлением здравоохранения, что требует как высокорезультативных стратегий лечения, так и эффективных методов профилактики [1]. Известно, что в основе лечения ожирения лежит изменение образа жизни, включающее диетические ограничения, повышение физической активности и фармакотерапию. В среднем коррекция привычного образа жизни в до-

полнение к медикаментозным методам лечения ожирения приводит к стойкому снижению веса лишь на 5–15% исходной массы тела, при этом установлено, что в течение ближайших 5 лет почти 90% пациентов возвращаются к своим первоначальным объемам или еще больше прибавляют в весе. Но даже при комбинации нехирургических методов лечения далеко не всегда удается достичь удовлетворительных результатов в долгосрочной перспективе, в особенности у пациентов с морбидным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 или ≥ 35 кг/м² с сопутствующими заболеваниями) [1, 2].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



На сегодняшний день доказано, что бариатрическая хирургия позволяет совершить прорыв в борьбе с ожирением и, что наиболее важно, поддерживает полученный результат длительное время [3]. К тому же обширные литературные данные свидетельствуют, что оперативное лечение ожирения может улучшить течение множества сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, синдром обструктивного апноэ и неалкогольный стеатогепатит [4–6]. Несмотря на явные метаболические преимущества, проведение бариатрических процедур влечет за собой ряд осложнений, хотя распространение лапароскопического доступа и расширение центров передового опыта значительно снизили уровень как послеоперационных побочных эффектов, так и общей смертности [7]. Стоит отметить, что любые бариатрические операции в различной степени изменяют анатомию и физиологию желудочно-кишечного тракта. Эти изменения напрямую связаны с развитием осложнений, а именно с дефицитом макро- и микронутриентов, что может привести к развитию и прогрессированию соответствующих заболеваний. При этом у большинства лиц с избыточным отложением жировой ткани еще до начала хирургической коррекции наблюдается дефицит определенных нутриентов в питании, наиболее важным из которых является дефицит витамина D [8].

В этом обзоре основное внимание уделяется костному метаболизму, связанному с бариатрическими процедурами, обсуждаются причины до- и послеоперационного дефицита витамина D, а также приводятся рекомендации по его лечению после хирургии ожирения.

Сбор информации для обзора литературы проводился при помощи полнотекстовых баз данных и библиографических баз данных (eLibrary, PubMed, Embase, Cochler library) с использованием соответствующих ключевых слов (витамин D, дефицит, метаболизм, ожирение, бариатрическая хирургия; vitamin D, deficiency, metabolism, obesity, bariatric surgery), логических операторов (AND OR) и фильтров: 1) типы статей — клиническое исследование, систематический обзор, метаанализ; 2) дата публикаций — более 10 лет; 3) участники — люди. Найденные по запросу статьи просматривали на предмет их соответствия выбранным критериям и при положительном результате проводили анализ текста.

НАРУШЕНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

В последние годы хирургия ожирения продемонстрировала весомый прогресс в части лечения патологического отложения жировой ткани, что, с одной стороны, связано с распространением лапароскопического доступа, а с другой — с эффективностью бариатрических вмешательств с точки зрения стойкой потери массы тела во времени [8–10], регресса осложнений [11, 12] и снижения смертности [13, 14]. Безусловно, потеря массы тела в результате бариатрических операций способствует уменьшению нагрузки на опорно-двигательный аппарат, увеличению физической активности пациентов, а также в большинстве случаев избавляет оперированных пациентов от костно-суставных болей и/или способствует снижению количества приема анальгетиков. Однако,

невзирая на безусловные преимущества, бариатрическая хирургия может оказывать негативное воздействие на скелет [15–17]. Возможные механизмы отрицательного влияния хирургии ожирения на костный обмен включают: механическую нагрузку на скелет, связанную с избытком веса; изменение уровня секретируемых жиром гормонов (адипокинов) и половых стероидов; потерю мышечной массы, которая является основным источником анаболических, механических стимулов для костей; изменение уровня гормонов кишечника; ускоренный обмен костной ткани и повышенное ремоделирование костей и факторы питания, включающие дефицит витамина D [18–21]. В целом потеря массы тела, достигаемая за счет диетических ограничений, фармакотерапии ожирения или бариатрической хирургии, связана со значительным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ускорением ее метаболизма [22]. В частности, потеря костной массы после безоперационной потери веса намного ниже (1–2%) [23], чем после бариатрических операций (8%–13%) [24, 25]. Недавнее исследование Международной федерации хирургии ожирения показало, что на желудочное шунтирование с межкишечным анастомозом по Ру (RYGB — Roux-en-Y gastric bypass) и рукавную резекцию желудка (SG — Sleeve gastrectomy) приходится подавляющее большинство бариатрических операций (45 и 37% соответственно). Исследования, сравнивающие RYGB и SG, отметили большую потерю костной массы после RYGB, чем SG, особенно в области шейки бедра [26]. При этом на микроструктурном уровне толщина кортикального слоя уменьшается, пористость кортикального слоя увеличивается в аппендикулярном скелете после RYGB, а расчетная прочность кости снижается [27]. Соответственно, метаболизм костной ткани, сопряженный с такими циркулирующими маркерами, как CTX (cross linked C-telopeptide of type collagen), PINP (procollagen I N-terminal propeptide), TRAcP 5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b), был значительно выше после RYGB, чем после SG [28]. Разница в МПКТ между двумя процедурами также может быть связана с разными гормональными особенностями, вызванными двумя операциями.

Действительно, появляется все больше доказательств того, что многие гормоны, полученные из жиров и кишечника, могут влиять на здоровье костей [28–30]. В частности, низкие уровни GLP (gastric inhibitory polypeptide), грелина, амилина и инсулина и высокие уровни PYY (peptide tyrosine tyrosine) оказывают негативное влияние на костную массу. Напротив, низкий уровень серотонина и высокий уровень GLP-1 (glucagon-like peptide-1), по-видимому, положительно влияют на метаболизм костей [29]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить роль этих гормонов в регуляции метаболизма костей, в особенности после операций с шунтирующим компонентом.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

Многие исследователи изучали статус макро- и микронутриентов у пациентов с ожирением [30–35]. Среди всех обследованных пациентов наиболее часто регистрировался безусловный дефицит таких витаминов, как D и B₁₂, и микроэлемента цинка [33]. При этом показатели

распространенности витаминной недостаточности достигали 80–90%, а степень дефицита варьировалась от скрытой до тяжелой [36]. Нехватка витамина D — один из наиболее часто встречающихся дефицитов у лиц с ожирением [30–34, 37, 38]. Причины дефицита витамина D многообразны: недостаточное воздействие солнечного излучения [39], снижение биодоступности витамина D в связи с его секвестрацией в жировой ткани [40], уменьшение продукции 25(OH)D из-за стеатоза печени и снижение синтеза витамина D через кожу [37, 41]. К тому же дефицит витамина D мог быть связан с недостаточным потреблением витамина D с продуктами питания или пищевыми добавками, несмотря на общее потребление пищи высокой калорийности [42].

ПОСЛЕДСТВИЯ ХИРУРГИИ ОЖИРЕНИЯ: ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

Дефицит витамина D является одной из основных причин, ответственных за ускоренную потерю костной массы после бариатрической операции. Распространенность дефицита витамина D после операции колеблется от 25 до 73% и зависит от многочисленных факторов: параметров определения статуса витамина D (25(OH)D < 20 или < 30 нг/мл), типа выполненной операции, тактики ведения и продолжительности наблюдения за пациентом, тщательности соблюдения пациентами рекомендаций по приему препаратов, содержащих витамин D, и др. Однако бариатрическая хирургия сама по себе влияет на статус витамина D [43]. Действительно, низкий уровень витамина D может быть следствием мальабсорбции жиров из-за обхода первичных участков всасывания жирорастворимых витаминов в тонкой кишке [44, 45]. Фактически билиопанкреатическое шунтирование снижает секрецию холецистокинина, что приводит к снижению секреции липолитических ферментов поджелудочной железы и изменению желчных солей, что, в свою очередь, приводит к изменению переваривания жиров и стеаторее [46]. Кроме того, снижение потребления молочных продуктов, диспепсические явления и несоблюдение рекомендаций по пищевым добавкам после бариатрических процедур могут ухудшить статус витамина D [44, 45]. В целом высокая распространенность пред- и послеоперационного дефицита нутриентов, в частности дефицита витамина D, у кандидатов на хирургическое лечение подтверждает необходимость тщательной оценки текущего состояния пациента с ожирением для адекватной коррекции существующего дефицита. Хотя недостаточность питательных веществ после проведения бариатрической хирургии хорошо изучена и доказана [47–51], опубликованные литературные данные подчеркивают методологические недостатки в исследованиях, направленных на решение проблем фосфорно-кальциевого метаболизма и костной ткани [49]. Ограничения исследований с точки зрения интерпретации данных чаще всего связаны со слабостью выборок пациентов и несогласованностью проводимых измерений. Неоднородность пациентов, изучаемых с точки зрения возраста, пола, этнической группы и хирургических методов, также является источником ограничений. Наконец, во многих исследованиях добавление кальция и витамина D

не является частью рутинной клинической помощи и зачастую является предметом дополнительных исследований в соответствии с основным протоколом исследования, поэтому стойкость и приверженность к лечению витамином D не оценивается [50].

Так, например, при лапароскопическом регулируемом бандажировании желудка (LAGB — Laparoscopic adjustable gastric banding) регулируемая силиконовая манжета накладывается на верхнюю часть желудка, на несколько сантиметров ниже кардии, образуя верхнюю, малую часть желудка объемом от 15 до 30 мл. Диаметр выходного отверстия может быть изменен путем инъекции или удаления физиологического раствора через порт, расположенный в подкожной клетчатке, который соединен с манжетой. При бандажировании желудка наблюдается потеря веса в диапазоне от 20 до 30% первоначального веса [52]. Несмотря на хорошо задокументированный предоперационный дефицит витамина D, этот тип хирургии не нарушает уровень витамина D в сыворотке крови, который остается стабильным или даже повышается, что сказывается на уровне паратиреоидного гормона (ПТГ), который также остается стабильным [53, 54].

В свою очередь, SG предполагает вертикальную резекцию большей кривизны желудка на всем протяжении, что уменьшает его размер на 75%, при этом пилорический клапан в нижней части желудка сохраняется, поэтому функция желудка и пищеварение остаются неизменными [8]. Потеря веса при SG составляет от 20 до 30% через 2 года, что соответствует потере лишнего веса в диапазоне от 45 до 64% [52, 55–57]. В одном из первых исследований, посвященных метаболизму фосфорно-кальциевого обмена при этом типе операции, было показано, что если 95% пациентов имели дефицит витамина D и высокий уровень ПТГ в исследовании до операции, в период после операции уровни 25(OH)D увеличивались, а уровни ПТГ снижались [55]. Однако следует отметить, что в проведенном исследовании не было информации об использовании биологически активных пищевых добавок и соблюдении терапевтического режима.

При RYGB создается небольшой вертикально ориентированный желудочный резервуар, анастомозируемый непосредственно с тонкой кишкой, при этом из пассажа пищи исключается большая часть желудка, двенадцатиперстной и часть тощей кишки. Доступные данные о метаболизме витамина D после шунтирования желудка по Ру показали, что после этого типа операции пациенты теряют до 35% своего первоначального веса, что равняется потере от 62 до 75% их избыточного веса [58–62]. Уже на 3-м месяце после операции наблюдалась мальабсорбция кальция [63, 64]. Первые исследования влияния RYGB на витамин D выявили высокие показатели дефицита 25(OH)D [64, 65]. Эти данные привели к достаточно агрессивному терапевтическому подходу к восполнению запасов витамина D. Однако наблюдаемые улучшения не были пропорциональны предлагаемым добавкам. Например, в исследовании, в котором было увеличено потребление витамина D на 200% (что соответствует среднему потреблению 658 МЕ в день в начале исследования и 1698 МЕ в день через 12 мес), концентрации 25(OH)D

оставались стабильными [62]. Не было отмечено повышения уровня 25(OH)D в сыворотке крови в исследовании, в котором ежедневное потребление добавок было равно 5000 МЕ в сутки [66].

Исторически операция билиопанкреатического отведения (BPD), впервые предложенная N. Scopinaro, сочетала в себе дистальную резекцию желудка и шунтирование тонкой кишки с целью уменьшения всасывания жиров и сложных углеводов. Зачастую в результате такой реконструкции наблюдались дефицитные состояния, связанные с мальабсорбцией жирорастворимых витаминов, исключением из которых не является и витамин D. В настоящее время классический вариант BPD Scopinaro применяется достаточно редко, более распространенной модификацией BPD является методика Duodenal Switch (BPD/DS), сочетающая в себе продольную резекцию желудка с выключением двенадцатиперстной кишки и разделением тонкой кишки на алиментарную, общую и билиопанкреатическую петли. Наиболее современной модификацией BPD/DS является модификация SADI, включающая продольную резекцию желудка, пересечение двенадцатиперстной кишки выше уровня большого дуоденального сосочка и наложение дуоденоилеоанастомоза в 250–350 см от илеоцекального угла. При этом именно на этом расстоянии происходит усвоение жиров под воздействием желчи и панкреатического сока, что, наряду с потерей лишнего веса на уровне более 80% [67–69], может приводить к усугублению дефицита витамина D [68, 70–72]. Сравнение значений 25(OH)D в послеоперационном периоде в клиническом исследовании с рандомизацией хирургической операции (RYGB по сравнению с BPD) показало, что дефицит более выражен в группе BPD по сравнению с группой RYGB. Кроме того, использование добавки витамина D было выше в группе BPD по сравнению с группой пациентов после RYGB [73].

Также в последние годы все большее распространение и внедрение в реальную хирургическую практику получают различные модификации изложенных выше классических бариатрических процедур, однако в настоящее время нет явных и объективных доказательств их преимущества относительно метаболизма витамина D.

СРАВНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Профилактика и лечение дефицита витамина D у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, имеют решающее значение для предотвращения скелетных осложнений. Текущие рекомендации по добавлению витамина D у лиц, перенесших хирургию ожирения, различаются в разных медицинских сообществах. Так, например, глобальное совместное руководство Американской ассоциации клинических эндокринологов (The American Association of Clinical Endocrinologists), Американского колледжа эндокринологии и общества ожирения (American College of Endocrinology, The Obesity Society), Американского общества метаболической и бариатрической хирургии (The American Society for Metabolic & Bariatric Surgery), Ассоциации медицины ожирения (Obesity Medicine Association) и Американского общества

анестезиологов (American Society of Anesthesiologists) касается периоперационной нутритивной, метаболической и нехирургической поддержки после бариатрических операций [74]. В основном данные рекомендации нацелены на RYGB, SG, BPD/DS и LAGB. Пациентам, перенесшим указанные бариатрические операции, показано пероральное лечение витамином D (эргокальциферол [витамин D2] или холекальциферол [витамин D3]) для предотвращения или минимизации вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Согласно данным руководствам, рекомендованные дозы витамина D должны составлять не менее 3000 в сутки, с указанием того, что целевой уровень 25(OH)D должен составлять 30 нг/мл и более (75 нмоль/л) и может достигать 6000 МЕ ежедневно или 50 000 МЕ 1–3 раза в неделю. Пациентам с тяжелой формой мальабсорбции следует рекомендовать начальные пероральные дозы витамина D2 50 000 МЕ от 1 до 3 раз в неделю или D3 (минимум от 3000 до 6000 МЕ/день). Обследование пациентов на потерю костной массы после бариатрических операций должно включать исследование на ПТГ, общий кальций, фосфор, 25(OH)D и суточные уровни кальция в моче. Междисциплинарные европейские рекомендации по метаболической и бариатрической хирургии (The Interdisciplinary European guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery) за 2017 г. рекомендовали витаминные добавки для LAGB и RYGB, без особого акцентирования на дозах витамина D. Всем пациентам после BPD рекомендованы витаминно-минеральные добавки, включающие витамины A, D, E, K, без указания конкретной дозы и целевых уровней 25(OH)D [75]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по лечению морбидного ожирения у взрослых, определение уровня 25(OH)D входит в стандартный алгоритм лабораторной диагностики при морбидном ожирении с целью исключения ВГПТ и коррекции вышеуказанных нарушений на этапе подготовки к бариатрической операции. Всем пациентам после шунтирующих операций рекомендуется пожизненный прием комплекса витаминов и микроэлементов, в том числе и витамина D. Для профилактики нарушений обмена кальция всем больным на 7–10-е сутки после шунтирующих операций рекомендуется назначить 1500–1800 мг алиментарного кальция и 1000–3000 МЕ витамина D в сутки, исследование показателей обмена кальция и уровня 25(OH)D рекомендуется провести спустя 6 мес после операции с целью коррекции терапии [76]. В последнем варианте клинических рекомендаций по бариатрической и метаболической хирургии Российского общества хирургов и бариатрических хирургов, основанном на мультидисциплинарном взаимодействии европейской и российской группы экспертов, также рекомендовано исследование статуса 25(OH)D на этапе подготовки к оперативному лечению. В разделе рекомендаций по наблюдению за больными после мальабсорбтивных процедур отмечена необходимость контроля за уровнем витамина D с кратностью 1, 4, 12 мес после операции и далее ежегодно с учетом пожизненного приема витамина D без указания конкретной дозы. При развитии рефрактерного к терапии дефицита витамина D следует определять ПТГ, остеокальцин, N-телопептид и проводить остеоденситометрию [77]. Таким образом, на сегодняшний день оптимальная доза витамина D

до и после бариатрической хирургии остается неясной, что диктует необходимость разработки единых рекомендаций с учетом междисциплинарного взаимодействия и использованием данных высококачественных рандомизированных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бариатрическая хирургия предъявляет серьезные требования к назначению и мониторингу уровня витамина D, а также тщательному контролю за соблюдением пациентами необходимых рекомендаций. Понимание метаболизма витамина D после бариатрической операции может привести к усовершенствованию клинических протоколов ведения пациентов, перенесших хирургическое лечение ожирения. Дальнейшие исследования помогут установить эффективную схему медикаментозной, поддерживающей терапии витамином D после бариатрической хирургии. В связи с этим необходимо проведение крупных российских рандомизированных клинических испытаний, чтобы определить оптималь-

ную дозу витамина D у людей, перенесших бариатрическую операцию, и доподлинно установить, будет ли эта доза варьироваться в зависимости от типа хирургического вмешательства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Суплотова Л.А., Рожинская Л.Я. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, анализ и интерпретация данных; Авдеева В.А. — концепция и дизайн, поиск литературных источников, написание основного 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

- Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387(10031):1947-1956. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3)
- Ludwig DS, Ebbeling CB. Weight-Loss Maintenance — Mind over Matter? *N Engl J Med*. 2010;363(22):2159-2161. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe1011361>
- Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity. *Circ Res*. 2016;118(11):1844-1855. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307591>
- Yan Y, Sha Y, Yao G, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Medical Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(17):e3462. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003462>
- Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding to Reduce Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Surg*. 2014;260(5):893-899. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000945>
- Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg*. 2015;25(7):1239-1250. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1533-2>
- Flum DR, Belle SH, King WC, et al. Perioperative Safety in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(5):445-454. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901836>
- Lupoli R, Lembo E, Saldalamacchia G, et al. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World J Diabetes*. 2017;8(11):464. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv8.i11.464>
- Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional Deficiencies in Morbidly Obese Patients: A New Form of Malnutrition? Part B: minerals. *Obes Surg*. 2008;18(8):1028-1034. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9350-5>
- Stefater MA, Kohli R, Inge TH. Advances in the surgical treatment of morbid obesity. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):84-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.006>
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1567-1576. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200225>
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-1585. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200111>
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-752. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med*. 2007;357(8):753-761. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066603>
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25(10):1822-1832. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z>
- Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):165-174. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70183-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70183-9)
- Yu EW. Bone Metabolism After Bariatric Surgery. *J Bone Miner Res*. 2014;29(7):1507-1518. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2226>
- Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):423-439. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2480-9>
- Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, et al. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obes Rev*. 2013;14(1):52-67. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01050.x>
- Brzozowska MM, Tran T, Blüci D, et al. Roux-en-Y gastric bypass and gastric sleeve surgery result in long term bone loss. *Int J Obes*. 2021;45(1):235-246. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00660-x>
- Scibora LM. Skeletal effects of bariatric surgery: examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16(12):1204-1213. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12363>
- Harper C, Pattinson AL, Fernando HA, et al. Effects of obesity treatments on bone mineral density, bone turnover and fracture risk in adults with overweight or obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;28(3):133-144. doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0025>
- Shapses SA, Riedt CS. Bone, Body Weight, and Weight Reduction: What Are the Concerns? *J Nutr*. 2006;136(6):1453-1456. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1453>
- Ko B-J, Myung SK, Cho K-H, et al. Relationship Between Bariatric Surgery and Bone Mineral Density: a Meta-analysis. *Obes Surg*. 2016;26(7):1414-1421. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1928-8>
- Liu C, Wu D, Zhang J-F, et al. Changes in Bone Metabolism in Morbidly Obese Patients After Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2016;26(1):91-97. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1724-5>
- Bredella MA, Greenblatt LB, Ejazi A, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue. *Bone*. 2017;95:85-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.014>
- Yu EW, Boussein ML, Putman MS, et al. Two-Year Changes in Bone Density After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1452-1459. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4341>

28. Ivaska KK, Huovinen V, Soinio M, et al. Changes in bone metabolism after bariatric surgery by gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Bone*. 2017;95:47-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.001>
29. Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):423-439. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2480-9>
30. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional Deficiencies in Morbidly Obese Patients: A New Form of Malnutrition? Part A: Vitamins. *Obes Surg*. 2008;18(7):870-876. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9349-y>
31. Xanthakos SA. Nutritional Deficiencies in Obesity and After Bariatric Surgery. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1105-1121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.002>
32. Syn NL, Lee PC, Kovalik J-P, et al. Associations of Bariatric Interventions With Micronutrient and Endocrine Disturbances. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e205123. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5123>
33. Roust LR, DiBaise JK. Nutrient deficiencies prior to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Mar;20(2):138-144. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000352>
34. Sánchez A, Rojas P, Basfi-fer K, et al. Micronutrient Deficiencies in Morbidly Obese Women Prior to Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2016;26(2):361-368. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1773-9>
35. Aron-Wisniewsky J, Clément K. A place for vitamin supplementation and functional food in bariatric surgery? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(6):442-448. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000602>
36. Borges JLC, Miranda IS de M, Sarquis MMS, et al. Obesity, Bariatric Surgery, and Vitamin D. *J Clin Densitom*. 2018;21(2):157-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.03.001>
37. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp Biol Med*. 2017;242(10):1086-1094. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370216688567>
38. Signori C, Zalesin KC, Franklin B, et al. Effect of Gastric Bypass on Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism. *Obes Surg*. 2010;20(7):949-952. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0178-z>
39. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2359-2363. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2359>
40. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-693. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
41. Williams SE, Cooper K, Richmond B, Schauer P. Perioperative management of bariatric surgery patients: Focus on metabolic bone disease. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(5):333-349. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.75.5.333>
42. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):860-868. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.860>
43. Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, et al. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. *Metabolism*. 2016;65(4):574-585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.004>
44. Saltzman E, Philip Karl J. Nutrient Deficiencies After Gastric Bypass Surgery. *Annu Rev Nutr*. 2013;33(1):183-203. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161225>
45. Shikora SA, Kim JJ, Tarnoff ME. Nutrition and Gastrointestinal Complications of Bariatric Surgery. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(1):29-40. doi: <https://doi.org/10.1177/011542650702200129>
46. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition*. 2010;26(11-12):1031-1037. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.12.003>
47. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp Biol Med*. 2017;242(10):1086-1094. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370216688567>
48. Krez AN, Stein EM. The Skeletal Consequences of Bariatric Surgery. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(3):262-272. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00579-2>
49. Saad R, Habli D, El Sabbagh R, Chakhtoura M. Bone Health Following Bariatric Surgery: An Update. *J Clin Densitom*. 2020;23(2):165-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.08.002>
50. Yamaguchi T, Saiki A, Tatsuno I. Body weight and bone/calcium metabolism. Response of bone metabolism after bariatric surgery. *Clin Calcium*. 2018;28(7):973-978.
51. Yu EW. Bone Metabolism After Bariatric Surgery. *J Bone Miner Res*. 2014;29(7):1507-1518. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2226>
52. Dixon JB, Straznicki NE, Lambert EA, et al. Surgical approaches to the treatment of obesity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(8):429-437. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.112>
53. Giusti V, Gasteyger C, Suter M, et al. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes*. 2005;29(12):1429-1435. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803040>
54. Pugnale N, Giusti V, Suter M, et al. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese pre-menopausal women. *Int J Obes*. 2003;27(1):110-116. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802177>
55. Ruiz-Tovar J, Oller I, Priego P, et al. Short- and Mid-term Changes in Bone Mineral Density After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2013;23(7):861-866. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-013-0866-6>
56. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, et al. First Report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network. *Ann Surg*. 2011;254(3):410-422. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822c9dac>
57. DeMaria EJ, Winegar DA, Pate VW, et al. Early Postoperative Outcomes of Metabolic Surgery to Treat Diabetes From Sites Participating in the ASMBS Bariatric Surgery Center of Excellence Program as Reported in the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Ann Surg*. 2010;252(3):559-567. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f2aed0>
58. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
59. Schneider BE, Mun EC. Surgical Management of Morbid Obesity. *Diabetes Care*. 2005;28(2):475-480. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.475>
60. Blackburn GL. Solutions in weight control: lessons from gastric surgery. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):248S-252S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.248S>
61. Everson G, Kelsberg G, Nashelsky J, et al. Clinical inquiries. How effective is gastric bypass for weight loss? *J Fam Pract*. 2004;53:914-918.
62. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The Decline in Hip Bone Density after Gastric Bypass Surgery Is Associated with Extent of Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3735-3740. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0481>
63. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, et al. Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity Leads to an Increase in Bone Turnover and a Decrease in Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1061-1065. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031756>
64. De Prisco C, Levine SN. Metabolic Bone Disease after Gastric Bypass Surgery for Obesity. *Am J Med Sci*. 2005;329(2):57-61. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-200502000-00001>
65. El-Kadre LJ, Rocha PRS, de Almeida Tinoco AC, Tinoco RC. Calcium Metabolism in Pre- and Postmenopausal Morbidly Obese Women at Baseline and After Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2004;14(8):1062-1066. doi: <https://doi.org/10.1381/0960892041975505>
66. Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric Surgery Results in Cortical Bone Loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):541-549. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2394>
67. Tsiftsis DDA, Mylonas P, Mead N, et al. Bone Mass Decreases in Morbidly Obese Women after Long Limb-Biliopancreatic Diversion and Marked Weight Loss Without Secondary Hyperparathyroidism. A Physiological Adaptation to Weight Loss? *Obes Surg*. 2009;19(11):1497-1503. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9938-z>
68. Hewitt S, Sovik TT, Aasheim ET, et al. Secondary Hyperparathyroidism, Vitamin D Sufficiency, and Serum Calcium 5 Years After Gastric Bypass and Duodenal Switch. *Obes Surg*. 2013;23(3):384-390. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0772-3>
69. Feng JJ, Gagner M. Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Semin Laparosc Surg*. 2002;9:125-129.
70. Newbury L, Dolan K, Hatzifotis M, et al. Calcium and Vitamin D Depletion and Elevated Parathyroid Hormone following Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg*. 2003;13:893-895. doi: <https://doi.org/10.1381/09608920322618722>

71. Slater G. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(1):48-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2003.09.020>
72. Moreiro J, Ruiz O, Perez G, et al. Parathyroid Hormone and Bone Marker Levels in Patients with Morbid Obesity Before and After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg.* 2007;17(3):348-354. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9063-9>
73. Aasheim ET, Hofso D, Søvik TT. Vitamin supplements after bariatric surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(1):134-135. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03611.x>
74. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2019;25:1-75. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0406>
75. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Gastroenterol a Hepatol.* 2017;71(6):487-500. doi: <https://doi.org/10.14735/amgh2017487>
76. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм.* — 2018. — Т.15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):53-70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
77. Яшков Ю.И., и др. *Клинические рекомендации по бариатрической и метаболической хирургии.* Приняты на согласительной конференции в рамках XVII Съезда Общества эндоскопических хирургов России по принятию Национальных клинических рекомендаций по бариатрической и метаболической хирургии (Москва, 13 февраля 2014 г.). [Yashkov Yul, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po bariatricheskoi i metabolicheskoi khirurgii.* (In Russ.)]. Доступно по: <http://xn----9sdbbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/unkr/bariatricheskaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-po-bariatricheskoi-i-metabolicheskoi-hirurgii.html>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Авдеева В.А., Суплотова Л.А., Рожинская Л.Я. Влияние бариатрической хирургии на костный метаболизм: в фокусе витамин D // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 116-122. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12702>

TO CITE THIS ARTICLE:

Avdeeva VA, Suplotova LA, Rozhinskaya LY. Effects of bariatric surgery on bone metabolism: focusing on vitamin D. *Obesity and metabolism.* 2022;19(1):116-122. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12702>

ВИТАМИН D — ВОПРОСЫ ВСАСЫВАНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



© Е.А. Пигарова^{1*}, Л.К. Дзеранова¹, Д.А. Яценко²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

За последние десятилетия мы стали свидетелями многих замечательных достижений в понимании влияния витамина D на здоровье человека. Наблюдается экспоненциальный рост новых данных, охватывающих как фундаментальную биологию витамина D, так и клинические последствия дефицита и эффекты дополнительного приема витамина D. Данный обзор литературы подготовлен для объединения и интерпретации имеющихся в настоящее время научных данных о механизмах всасывания витамина D с акцентом на поглощение витамина D через апикальную мембрану энтероцитов при различной патологии ЖКТ. Рассмотренные исследования выявили некоторые отличительные аспекты биодоступности витамина D, которые следует учитывать при лечении или профилактике дефицита витамина D у пациентов с синдромами мальабсорбции, особенно в активной фазе заболевания. Более того, недавние эксперименты *in vivo* и исследования *in vitro* продемонстрировали, что абсорбция витамина D представляет собой не простой процесс диффузии, как предполагалось ранее, а скорее механизм, в котором участвуют также мембранные множественные переносчики. Поддержание или улучшение потребления витамина D с помощью диеты или повышенного пребывания на солнце проблематично, поэтому эффективным и безопасным подходом к улучшению статуса витамина D может выступать его пероральный прием. Витамин D3 является рекомендуемой формой как для профилактики, так и для лечения дефицита витамина D, что связано с более стабильной фармакокинетикой. Всасывание витамина D улучшается при приеме витамина D с небольшим количеством жиросодержащей пищи и среднецепочечными триглицеридами. При синдромах мальабсорбции оптимальным является повышение общепопуляционных доз витамина D в 2–3 раза как для профилактики, так и для лечения дефицита и недостаточности. В то время как дефицит витамина D более распространен среди людей с заболеваниями ЖКТ, данные не смогли установить, является ли связь причинно-следственной или результатом кишечного воспаления и синдрома мальабсорбции. Однако благодаря пониманию механизмов действия витамина D появляются доказательства того, что его дефицит может непосредственно быть связан с тяжестью заболевания, частично с этиологией или патогенезом самого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холекальциферол; витамин D; среднецепочечные триглицериды; всасывание; синдром мальабсорбции; кишечник; Витаминкид3.

ABSORPTION AND METABOLISM OF VITAMIN D IN HEALTH AND IN GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES

© Ekaterina A. Pigarova^{1*}, Larisa K. Dzeranova¹, Diana A. Yatsenko²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

Over the past decades, we have witnessed many remarkable advances in understanding the impact of vitamin D on human health. There is an exponential growth of new data covering both the fundamental biology of vitamin D and the clinical implications of deficiency and the effects of vitamin D supplementation. This literature review has been prepared to combine and interpret the current scientific evidence on the mechanisms of vitamin D absorption, with a focus on vitamin D absorption through the apical membrane of enterocytes in various pathologies of the gastrointestinal tract. Reviewed studies have identified some distinctive aspects of vitamin D bioavailability that should be considered in the treatment or prevention of vitamin D deficiency in patients with malabsorption syndromes, especially in the active phase of the disease. Moreover, recent *in vivo* experiments and *in vitro* studies have demonstrated that vitamin D absorption is not a simple diffusion process as previously thought, but rather a mechanism that also involves multiple membrane transporters. Maintaining or improving vitamin D intake through diet or increased sun exposure is problematic, so oral supplementation may be an effective and safe approach to improving vitamin D status. Vitamin D3 is the recommended form for both prevention and treatment of vitamin D deficiency, which is associated with more stable pharmacokinetics. Vitamin D absorption is improved when vitamin D is taken with a small amount of fat-containing food and medium chain triglycerides. In malabsorption syndromes, it is optimal to increase the general population doses of vitamin D by 2–3 times both for prevention and for the treatment of deficiency and insufficiency. While vitamin D deficiency is more common among people with gastrointestinal disease, data have not been able to establish whether the relationship is causal or the result of intestinal inflammation and malabsorption syndrome. However, owing to the understanding of the mechanisms of action of vitamin D, there is evidence that its deficiency can be directly related to the severity of the disease, and partly to the etiology or pathogenesis of the disease itself.

KEYWORDS: cholecalciferol; vitamin D; medium chain triglycerides; absorption; malabsorption syndrome; intestine; Vitaminkid3.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия мы стали свидетелями многих замечательных достижений в понимании влияния витамина D на здоровье человека. Наблюдается экспоненциальный рост новых данных, охватывающих как фундаментальную биологию витамина D, так и клинические последствия дефицита и эффекты дополнительного приема витамина D. Данный обзор литературы представляет аналитические данные по особенностям метаболизма и всасывания витамина D в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D

Витамин D поступает в организм двумя путями: через синтез в коже под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения из предшественника 7-дегидрохолестерина в холекальциферол (D3), а также с пищей в виде животного происхождения холекальциферола (D3) и растительного эргокальциферола (D2). D2 и D3 объединяются общим термином — витамин D. Кожный синтез является основным фактором, влияющим на статус витамина D у большинства людей и составляющим порядка 80% от объема его в организме. Ограниченное количество продуктов богато витамином D. Это продукты животного происхождения (рыба, мясо, яйца и молочные продукты), в которых могут содержаться как витамин D, так и 25(OH)D. В некоторых продуктах животного происхождения содержание витамина D может быть увеличено за счет его добавления в корма для животных или сами пищевые продукты (табл. 1).

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Метаболические пути являются общими для обеих форм витамина D (D2 и D3) и включают 25-гидроксилирование до кальцидиола (25(OH)D) ферментами печени CYP2R1 и CYP27A1 (цитохром P450-ассоциированными 25-гидроксилазами), а также второе гидроксилирование в положении 1α до активного метаболита 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола, 1,25(OH)2D), катализируемого ассоциированной с цитохромом P450 1α-гидроксилазой (CYP27B1), ферментом, присутствующим в почках, но также и в других экстракренальных тканях [3, 4]. Благодаря наличию обратной отрицательной связи метаболическая активация и связанный с ней катаболизм витамина D строго регулируются. Положительную регуляцию синтеза 1,25(OH)2D осуществляют паратгормон (ПТГ) и уровень кальция, а отрицательную — уровень фосфатов и фактор роста фибробластов-23 (FGF-23). Все эти факторы оказывают влияние на активность фермента 1α-гидроксилазы, находящейся в почках [4].

В отличие от почечной CYP27B1, экстракренальные формы фермента, которые опосредуют многочисленные плеiotропные эффекты, не регулируются с помощью передачи сигналов от ПТГ, FGF-23, кальция или фосфатов, но стимулируются различными другими регуляторными факторами, что зависит, безусловно, от конкретной функции. Регуляция экстракренальной 1α-гидроксилазы сильно зависит от концентрации циркулирующего 25(OH)D [5, 6].

Оба метаболита, 25(OH)D и 1,25(OH)2D, транспортируются в кровотоке белком-носителем, связывающим витамин D (DBP). Более высокая аффинность к этому транспортеру среди всех метаболитов характерна для

Таблица 1. Содержание витамина D в различных продуктах питания. Составлено на основе [1, 2]

Естественные пищевые источники витамина D	МЕ витамина D (D2 или D3)
Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
Консервированная макрель	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10–100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80–100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45–15 МЕ на 100 г

25(OH)D [7, 8]. Деградация обоих метаболитов катализируется мультикаталитическим ферментом, CYP24A1, приводит к 24-гидроксилированию, образованию 24,25(OH)2D и 1,24,25(OH)3D, с их дальнейшим превращением в кальцитроевую кислоту [3, 4], выведение которой осуществляется через желчь (преимущественно) и мочу. Возможно преобразование циркулирующего кальцидиола в неактивные 1,25(OH)3D-26,23-лактон и 24,25(OH)2D с помощью фермента CYP24A1 [3, 4]. Считается, что этот путь является основным катаболизмом у некоторых видов животных, но не у людей, и с большей частотой обнаруживается у пациентов с гипервитаминозом D [4].

Некоторые метаболиты, такие как 3-эпимеры, открытые в 1994 г., образующиеся при эимеризации C-3 в кольце А из 25(OH)D, 1,25(OH)2D и 24,25(OH)2D, имеют более слабую биологическую активность, чем 1,25(OH)2D, но более длительное существование в циркуляции [4].

Согласно современным научным знаниям, отраженным в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по вопросу дефицита витамина D 2021 г., уровень 25(OH)D в сыворотке должен составлять от 30 до 60 нг/мл, чтобы избежать долгосрочных негативных последствий для здоровья. Уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл расценивается как дефицит витамина D, уровень между 20–30 нг/мл — как недостаточность витамина D.

На протяжении всего обзора литературы мы указываем, использовались ли в конкретных исследованиях формы витамина D2 или D3, или в других случаях при обсуждении используется витамин D, 25(OH)D и т. д., без цифры, обозначающую конкретную форму, обозначающую конкретную форму, или где имеется в виду общий 25(OH)D, являющийся суммой 25(OH)D2 и 25(OH)D3.

СКЕЛЕТНЫЕ И ЭКСТРАСКЕЛЕТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Гормональные лиганды ядерных рецепторов, такие как кортизол, половые стероиды и гормоны щитовидной железы, способны регулировать большое количество генов. Кальцитриол, активная форма витамина D, является по своим характеристикам полноценным стероидным гормоном. VDR и активирующий фермент витамина D, CYP27B1, экспрессируются во многих клетках и тканях — около 3% транскриптома у мышей и человека находится под прямым или косвенным контролем 1,25(OH)2D. При этом лишь небольшая часть этих генов участвует в кальциевом, фосфатном или костном гомеостазе. Большинство регулируемых генов и функциональных кластеров участвуют в физиологических процессах, таких как развитие клеточного цикла, репарация ДНК, иммунитет, функция эндотелия и метаболизм [2, 3, 6]. Многие исследования нормальных и злокачественных клеток показали, что такая регуляция генов имеет функциональные последствия, такие как ингибирование прогрессирования клеточного цикла и пролиферации клеток (нормальных и злокачественных клеток), дифференцировки клеток (например, иммунных клеток) или другие физиологические реакции, чтобы паттерны экспрессии генов соответствовали клеточным биологическим событиям в *in vitro* и *in vivo* экспериментах на животных [7]. Эти данные хорошо воспроизводимы и подтверждены во многих лабо-

раториях по всему миру с использованием самых разных методов, можно сделать вывод, что действительно эндокринная система витамина D имеет широкий спектр активности.

ВСАСЫВАНИЕ ВИТАМИНА D

Всасывание витамина D обычно оценивают и регистрируют на основе появления его в крови после приема внутрь. Однако концентрация витамина D в циркуляции в конкретный момент времени зависит не только от того, сколько абсорбировано, но и от поглощения и высвобождения другими тканями, превращения в другие метаболиты, в основном 25(OH)D. Следовательно, для оценки биодоступности мы учитываем два основных момента. Во-первых, быстрое всасывание, т. е. появление абсорбированного соединения через несколько часов после приема внутрь, и связанные с ним фармакокинетические параметры. Во-вторых, достигнутые уровни 25(OH)D после однократного или многократного приема.

КИНЕТИКА АБСОРБЦИИ

Кишечная абсорбция всех форм перорального витамина D, оцененная с помощью методов баланса, достаточно высока. Исследования сообщают об абсорбции витамина D3 у здоровых людей от 55 до 99%, при этом абсорбция D2 и D3 форм витамина считается эквивалентной [9]. Максимальная концентрация (C_{max}) и время достижения C_{max} (T_{max}) в плазме после перорального приема витамина D происходит в среднем между 6 и 16 ч [9, 10]. Детальное исследование фармакокинетических параметров после болюсного введения 2800 и 5600 МЕ витамина D3 выявило T_{max} 9 ч, C_{max} 17 и 34 нмоль/л и площадь под кривой концентрации витамина D в плазме (AUC) в течение 2 ч — 872 и 1339 нмоль/ч/л соответственно [11]. Скорость всасывания 25(OH)D2, по-видимому, выше, чем у витамина D3, C_{max} достигается через 4–10 ч после приема внутрь [12, 13].

Armas L.A. и соавт. оценили фармакологические эффекты D3 и D2 путем введения однократной дозы 50 000 МЕ соответствующих форм кальциферолов 20 здоровым добровольцам мужского пола. Оба кальциферола вызывали одинаковое повышение концентрации введенного витамина в сыворотке крови в течение первых 3 дней, что указывало на эквивалентную абсорбцию, но 25(OH)D продолжал повышаться у мужчин, получавших D3, достигая пика через 14 дней, в то время как уровень 25(OH)D в сыворотке быстро снижался у мужчин, получавших D2, и через 14 дней его уровень не отличался от исходного. Авторы предположили, что активность D2 составляет менее одной трети активности D3 [14].

Выраженная в процентном отношении от принятой дозы витамина C_{max} в плазме крови была примерно в 2 раза выше для 25(OH)D3, чем для самого D3 [9]. Это согласуется с различными механизмами абсорбции и постабсорбционного метаболизма витамина D и 25(OH)D. Широкий диапазон сообщаемых в научной литературе параметров (C_{max}, T_{max}, AUC) обусловлен вариациями используемых доз, часто в фармакологическом диапазоне, различиями в дозировании носителя или матрицы,

влиянием исходного статуса витамина D и применяемых методологических подходов к лабораторной диагностике. Учитывая быстрое выведение витамина D из плазмы за счет превращения его в метаболиты, преимущественно в 25(OH)D, во многих исследованиях для оценки биодоступности использовали определение 25(OH)D.

МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ

Перед всасыванием витамин D должен быть высвобожден из пищевой матрицы, т. е. рыбы или рыбьего жира, грибов, в которых он находится. Также ему необходимо вначале попасть в непосредственную близость к щеточной каемке в таком состоянии, чтобы он мог абсорбироваться клетками кишечника. Предполагается, что эффективность абсорбции зависит от множества переменных, включающих пищевую матрицу, состав пищи, активность пищеварительных ферментов и эффективность транспорта через энтероцит.

Витамин D абсорбируется из желудочно-кишечного тракта так же, как и другие жирорастворимые соединения. Он всасывается через энтероцит и высвобождается в лимфатическую систему, встраиваясь в хиломикроны [15]. Связь витамина D с фракцией хиломикронов, появлением в лимфе была продемонстрирована с помощью радиоактивно меченных соединений [15, 16]. Витамин D в хиломикронах может переходить в связь с DBP или следовать за метаболизмом хиломикронов, возможно, высвобождая витамин D непосредственно в ткани и впоследствии поглощаясь печенью в виде остатков хиломикронов.

Ранее абсорбция витамина D через энтероцит считалась пассивным процессом, но более свежие данные свидетельствуют о потенциальной роли ряда переносчиков холестерина, а именно рецепторов-чистильщиков (англ. *scavenger receptors*) класса В типа 1 (SR-BI), CD36 (кластерная детерминанта 36), ABCA1 (АТФ-связывающий кассетный переносчик А1) и NPC1L1 (С1-подобный переносчик Ниманна–Пика 1). Таким образом, всасывание витамина D через эти переносчики может снижаться, как и для холестерина, фитостеролами и длинноцепочечными жирными кислотами, что было подтверждено на экспериментальных моделях [17, 18].

Silva M.C. и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого было определить, участвует ли переносчик холестерина NPC1L1 в абсорбции витамина D. Они исследовали влияние эзетимиба на уровни 25(OH)D в сыворотке через 14 дней после однократного перорального приема 50 000 МЕ витамина D3 у здоровых молодых добровольцев. Эзетимиб не влиял на изменение уровня 25(OH)D в сыворотке через 14 дней после приема холекальциферола. Как уже отмечалось, аналогичные результаты продемонстрированы на живых мышах, что подтверждает мнение о том, что NPC1L1, вероятно, не является критически важным переносчиком витамина D [19, 20]. В настоящее время эзетимиб является единственным фармакологическим ингибитором переносчика холестерина, доступным для клинического применения. Вероятно, поэтому до сих пор не проведено клинических исследований, оценивающих влияние ингибирования других переносчиков холестерина, таких как SR-BI и CD36, на всасывание витамина D.

Несомненно, что оба механизма всасывания, пассивный и активный, играют роль в абсорбции витамина D, при этом пассивный транспортный путь преобладает при более высоких дозах, включая фармакологические, а активный мембранный путь более важен при низких количествах витамина в зоне всасывания [15, 21].

Исследования на животных показали, что желчные кислоты могут оптимизировать всасывание витамина D, повышая его включение в смешанные мицеллы [15, 21, 22, 23]. В исследованиях на людях получены более неоднозначные данные. В одном исследовании предполагается, что реакция 25(OH)D на прием добавок витамина D3 была положительно связана с содержанием в рационе мононенасыщенных жирных кислот, что оценивалось с помощью пищевого опросника, и отрицательно — с содержанием полиненасыщенных жирных кислот [23, 24].

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА

Старение, воздействуя на многочисленные физиологические процессы, может прямо или косвенно влиять на всасывание витамина D. В нескольких исследованиях изучалось влияние старения на всасывание витамина D в кишечнике. Фракционное всасывание 3H-меченного витамина D3 было выше у молодых людей по сравнению с пожилыми [25], хотя другие исследования пришли к выводу, что признаков мальабсорбции у пожилых людей нет по сравнению с более молодыми после приема 50 000 МЕ витамина D2 в капсуле, в сыре (5880 МЕ) или воде (32750 МЕ). В исследованиях доза-ответ не получено доказательств различий в кишечной абсорбции между возрастными группами. Суммарно проведенные исследования не подтверждают влияние возраста на всасывание витамина D [25–27].

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ПИЩИ

Было показано, что состав пищи, так называемая пищевая матрица, и особенно содержание в ней жиров, влияет на усвоение витамина D. Этот фактор считается важным, поскольку предполагается, что витамин D первично перед всасыванием должен быть извлечен из пищевой матрицы или добавок, чтобы стать биодоступным, т. е. раствориться в мицеллах.

Предполагается, что липиды улучшают абсорбцию жирорастворимых микрокомпонентов (ЖРМ) за счет нескольких механизмов. Во-первых, они могут способствовать высвобождению ЖРМ из пищевой матрицы, создавая гидрофобную фазу, в которой ЖРМ могут растворяться. Во-вторых, поскольку липиды стимулируют секрецию желчи и, следовательно, выработку мицелл, они могут увеличивать долю мицеллированных ЖРМ, т. е. доступных для всасывания. В-третьих, продукты переваривания липидов, т. е. жирные кислоты, моноглицериды и лизофосфолипиды являются компонентами мицелл, поэтому чем больше липидов переваривается, тем больше мицелл доступно для сольubilизации ЖРМ. Наконец, индуцируя синтез хиломикронов, липиды способны усиливать транспорт ЖРМ за пределы энтероцитов и, таким образом, предотвращать накопление витамина D в энтероцитах [15].

Исследования показывают, что абсорбция витамина D зависит от наличия самой матрицы (пищи) и содержания в ней жиров. Так, всасывание холекальциферола было на 16% выше при приеме с нежирной пищей (10% калорий из жира) по сравнению с отсутствием приема пищи и на 32% выше при употреблении с пищей с высоким содержанием жиров (30% энергии из жира) по сравнению с обезжиренной едой. Однако пища с очень высоким содержанием жиров (50% калорий из жира) была связана с более низкой абсорбцией (-20%) по сравнению с нежирной едой [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что витамин D всасывается с жиром или без него, и, хотя некоторое количество жира в пище может улучшить всасывание витамина D, возможно, за счет стимуляции образования хиломикрон, избыток жира способен всасывание ухудшить. Что касается сравнения между различными типами жирных кислот, в недавнем клиническом исследовании показано, что диеты, богатые мононенасыщенными жирными кислотами, могут повысить эффективность добавок витамина D3 у здоровых пожилых людей, в то время как диеты, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, могут снизить ее [22].

Пищевые волокна также способны влиять на абсорбцию витамина D с помощью нескольких механизмов: через образование мицелл за счет изменения эмульгирования и липолиза триацилглицеринов и, таким образом, высвобождения ЖРМ, встроенных в капли жира, и за счет увеличения вязкости химуса и, таким образом, ограничения диффузии мицелл, содержащих ЖРМ, в границах щеточной каемки энтероцитов [15]. К настоящему времени опубликовано два клинических исследования влияния клетчатки на усвоение витамина D. В первом исследовании сравнивалась скорость исчезновения 25(OH)D, меченного радиоактивным изотопом, в плазме крови у здоровых добровольцев, получавших либо обычную диету, либо диету с высоким содержанием клетчатки (20 г/день). Авторы заметили, что средний период полувыведения 3H-25(OH)D3 из плазмы в группе с высоким содержанием клетчатки составил $19,2 \pm 1,7$ дня, что оказалось значительно короче, чем в группе, получавшей обычный рацион питания ($27,5 \pm 2,1$ дня) [29]. В другом клиническом исследовании существенных различий между обогащенным витамином D пшеничным хлебом с низким содержанием клетчатки (3 г/100 г) и ржаным хлебом с высоким содержанием клетчатки (12 г/100 г), потребляемыми в течение 3 нед, в их способности к повышению уровня 25(OH)D в крови у 41 здорового человека выявлено не было [30]. В целом, с учетом малочисленности проведенных исследований и их дизайна, слишком мало данных, чтобы сделать вывод о влиянии пищевых волокон на биодоступность витамина D.

ИНГИБИТОРЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛИПИДОВ

Поскольку ожирение является серьезной проблемой для здоровья, было предложено несколько препаратов для лечения ожирения с целью уменьшения всасывания триацилглицеролов и холестерина. Из-за сходной судьбы липидов и витамина D в просвете желудочно-кишечного тракта высказано предположение, что эти препараты также могут нарушать всасывание витамина D. Было показано, что тетрагидролипостатин (орлистат), невсасы-

вающий ингибитор желудочной и панкреатической липаз, и олестра, полиэфир сахарозы, используемый в качестве заменителя жира, снижают всасывание витамина D [31, 32].

Фитостеролы, используемые для уменьшения всасывания холестерина, также могут нарушать всасывание витамина D, меняя его растворимость в смешанных мицеллах. Эта гипотеза подтверждена как данными, полученными на крысах, показавшими снижение уровня витамина D в крови, печени после повышения уровня эфиров станола в рационе в течение 13 нед, так и недавними результатами, полученными *in vitro* и на мышах, подтвердившими, что фитостеролы конкурируют с витамином D3 за включение в смешанные мицеллы, а также за поглощение апикальными клетками [17, 33].

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВИТАМИНА D В ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА

Как подробно описано выше, большая часть абсорбированной дозы перорального витамина D3 изначально связана с хиломикронами, но она быстро перераспределяется в направлении белков плазмы. Задействованные механизмы включают перенос витамина D из хиломикрон, липопротеинов и связывание его с DBP, чему способствует расположение витамина D на поверхности хиломикрон, а также поглощение витамина D печенью для первичного гидроксилирования и высвобождения в кровоток в виде 25(OH)D, опять-таки для связывания с DBP [7, 15, 34]. Примечательно, что связанный с хиломикронами и липопротеинами витамин D может иметь иной профиль распределения в тканях, чем связанный с DBP. Это может быть еще одним объяснением вариации исходного метаболизма витамина D, полученного из пероральных источников или путем кожного синтеза. Кроме того, свободная, связанная с альбумином или связанная с DBP фракции метаболитов витамина D могут иметь различный характер распределения в тканях и биодоступность для клеток [35].

До относительно недавнего времени наше понимание распределения метаболитов витамина D в тканях было ограничено из-за отсутствия подходящих аналитических методов. Более ранняя работа с использованием внутривенных радиоактивно меченных индикаторов витамина D показала, что после первоначального распределения накопление радиоактивности после дозы витамина D3 было наибольшим в жировой ткани у людей, но он также накапливался во многих других тканях, включая мышцы, кожу, плазму и другие органы [36].

Накопление витамина D в жировой ткани, вероятно, связано с метаболизмом липопротеинов. У людей концентрация витамина D в жире, как правило, превышает концентрации в крови в 7–12 раз [37]. Считается, что жировая ткань может не только накапливать витамин D, но и активно катаболизировать его до неактивных метаболитов, что описывается как частичная секвестрация. Также предполагается, что сниженный ответ 25(OH)D на прием добавок витамина D при ожирении связан с эффектом разбавления концентрации из-за большего объема тела [38]. Потеря массы тела значительно не влияет на статус витамина D [39].

Мышцы способны поглощать и накапливать витамин D3 [36]. Предполагается, что DBP, связанный

с актином внутри зрелых мышечных клеток, может связывать и удерживать свободный 25(OH)D, попадающий в мышечные клетки путем диффузии [40]. Содержание витамина D в мышцах составляет около 10–20% от концентрации витамина D в жировой ткани, а концентрация 25(OH)D в крови — порядка 75–150% от концентрации витамина D в мышечной ткани [40, 41].

Таким образом, помимо эффективного всасывания в кишечнике и активности путей метаболизма, важное значение для достижения оптимального статуса витамина D имеет его распределение между тканями организма, а также биодоступность для клеток, определяемая связью с белками плазмы.

ВЛИЯНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ЖКТ НА ВИТАМИН D

Всасывание витамина D в кишечнике требует, как уже указывалось ранее, нормальных функций пищеварения. Различные заболевания ЖКТ, связанные с нарушением качества, секреции желчи и панкреатического сока, синдрома мальабсорбции различной этиологии, могут проявляться снижением уровня витамина D в крови. В сравнительных исследованиях изучалось влияние различных заболеваний и их прямое или косвенное влияние на метаболизм витамина D.

Lo C.W. и соавт. были первыми, кто провел оценку уровней витамина после приема высокой (50 000 МЕ) дозы меченого D₂, у 7 пациентов с клиническими состояниями мальабсорбции жиров (муковисцидоз, болезнь Крона, врожденная атрофия микроворсин, склеродермия и язвенный колит) и у 7 здоровых добровольцев. В группе здоровых людей и у 2 пациентов с мальабсорбцией уровни витамина D₂ в плазме повышались в течение 4 ч, а пиковые концентрации достигались через 12 ч, постепенно снижаясь до исходных уровней в течение 3 дней. В отличие от этого, у остальных 5 пациентов с мальабсорбцией не было отмечено повышения уровня витамина D₂ [42].

Нарушение всасывания жиров может быть вызвано механической желтухой, недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, муковисцидозом или глютенной энтеропатией. Подтверждением этого являются результаты нескольких исследований: витамины D₂ и D₃ в сыворотке не обнаруживались у младенцев и детей младшего возраста с внепеченочной атрезией желчевыводящих путей, у которых портоэнтеростомия не вызвала оттока желчи, несмотря на прием добавок витамина 2500–5000 МЕ/день [43]. Было показано, что усвоение D₂ у больных муковисцидозом уменьшено в 2–3 раза по сравнению со здоровыми индивидуумами [15]. При нарушении кишечной абсорбции, помимо снижения всасывания витамина D, отмечается также более короткий период полувыведения витамина D₃ [15].

Бариатрические операции мальабсорбтивного типа, безусловно, являются наиболее эффективными при лечении морбидного ожирения. Все бариатрические процедуры в различной степени изменяют анатомию и физиологию желудочно-кишечного тракта; это изменение делает пациентов более восприимчивыми к развитию алиментарных осложнений, а именно дефициту макро- и микроэлементов, наиболее важным из которых является дефицит витамина D. Как показано в работе Aarts E.

и соавт., биодоступность витамина D была примерно на 30% ниже после операций шунтирования желудка, чем до оперативного лечения [44]. Гиповитаминоз витамина D может быть следствием нарушения всасывания жиров из-за обхода основных участков всасывания жирорастворимых витаминов в тонком кишечнике. Фактически, снижается секреция холецистокинина, что приводит к снижению выделения липолитических ферментов поджелудочной железы и изменению желчных солей, что, в свою очередь, приводит к ухудшению переваривания жиров и стеаторее. Кроме того, после мальабсорбционных и ограничительных процедур происходит снижение потребления кальция из молочных продуктов, что приводит к повышенным тратам витамина D на активацию. Также важно учитывать несоблюдение рекомендаций по приему пищевых добавок, что, вместе взятое, может быть причиной ухудшения статуса витамина D у пациентов в послеоперационном периоде [45].

В некоторых исследованиях показано, что заболевания печени сами по себе без патологии секреции желчи влияют на метаболизм витамина D. Пациенты с циррозом печени имеют более длительный период полувыведения витамина D₃ и сниженную экскрецию метаболитов витамина D с мочой. Гидроксирование витамина D в положении C25, происходит преимущественно в печени. Эта реакция снижается только при выраженных степенях печеночной недостаточности или не происходит вовсе, в связи с экспрессией данной группы ферментов в других тканях организма [15, 46].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), двумя основными формами которых являются болезнь Крона и язвенный колит, также проявляются синдромом мальабсорбции за счет воспалительных изменений и изъязвлений в стенке кишечника. При этом отмечается, что витамин D важен для регуляции иммунитета слизистой оболочки кишечника, уменьшения проявлений и поддержания ремиссии заболевания [47]. Тем не менее дефицит витамина D часто встречается у людей с ВЗК, причем его распространенность выше, чем в общей популяции. Причины этого многофакторны, они включают отсутствие пребывания на солнце из-за иммуносупрессивного лечения, диетические ограничения и нарушение усвоения питательных веществ. Нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови у людей с ВЗК улучшает исход болезни. Преимущества — снижение риска хирургического вмешательства, маркеров воспаления, частоты развития анемии, риска колоректального рака, улучшение ответа на лечение [47].

Приблизительно 90% людей с муковисцидозом имеют экзокринную недостаточность поджелудочной железы, в связи с чем пациентам требуется дополнительный прием жирорастворимых витаминов (A, D, E и K). Однако даже при дополнительном приеме стандартных жирорастворимых поливитаминов у многих людей (до 90–95%) сохраняется дефицит витамина D, степень которого связана с непостоянной кишечной абсорбцией. Несмотря на увеличение потребления витамина D более чем на 450% профилактической суточной дозировки, около половины пациентов с муковисцидозом не смогли достичь целевого уровня 25(OH)D > 30 нг/мл [48].

Дефицит витамина D выявляется у подавляющего числа (92%) пациентов с хроническими заболеваниями

печени, и по крайней мере одна треть из них страдают тяжелым дефицитом витамина D [49]. Витамин D обладает широким спектром влияния на различные пути иммунитета, что также обнаруживается в связи его уровней с инфекционными (гепатиты) и аутоиммунными заболеваниями печени (такими как первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит) [50].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой спектр заболеваний, прогрессирующих от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза. Уровни витамина D снижаются на 1,3 нмоль/л с каждым увеличением индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² [51]. VDR и 25(OH)D были предложены в качестве факторов патогенеза НАЖБП, поскольку витамин D влияет на выработку адипокинов и воспалительную реакцию в адипоцитах [52]. Показано, что фототерапия и прием добавок витамина D повышали уровень адипонектина, улучшали инсулинорезистентность и гистологические параметры печени в сочетании со снижением печеночной экспрессии профибротического трансформирующего фактора роста (TGF)- β и α -актина гладких мышц (α -SMA), маркера активации звездчатых клеток печени [53].

Целиакия представляет собой системное, иммунопосредованное, энтеропатическое заболевание, которое вызывается глютеном пищи — белковым комплексом, содержащимся в пшенице, ржи и ячмене. Заболевание характеризуется широким спектром клинических симптомов, специфическим ответом сывороточных аутоантител и разной степенью поражения слизистой оболочки тонкой кишки, приводящего к мальабсорбции [54], и уровни витамина D в крови пациентов с целиакией поэтому снижены. В свежем метаанализе, проведенном Lu C. и соавт., объединившем 27 статей и 28 наборов данных, было показано, что средний уровень 25(OH)D у пациентов с целиакией был на 8,36 нмоль/л ниже, чем в контрольной группе. После лечения безглютеновой диетой средний уровень 25(OH)D у пролеченных пациентов был на 15,6 нмоль/л выше, чем у пациентов, не получавших лечение, что сопоставимо с уровнями здоровых индивидуумов [55]. Также обсуждается возможная роль витамина D как модулятора иммунной системы в профилактике развития целиакии [56].

Таким образом, основным патогенетическим звеном в объяснении высокого риска дефицита витамина D является кишечная мальабсорбция, развивающаяся вследствие множества механизмов и при различных заболеваниях ЖКТ. Предполагается, что витамин D также обладает профилактическим действием на ряд патологических состояний ЖКТ благодаря участию в модуляции иммунитета.

БОРЬБА С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D — ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D

Воздействие солнечного света

Синтез в коже витамина D под действием УФ-излучения является основным источником витамина в организме, а его отсутствие может приводить к выраженному дефициту витамина D. Однако трудно определить, что такое адекватная экспозиция для синтеза витамина D. Британская ассоциация дерматологов в своем консен-

сусном заявлении 2010 г. об использовании пребывания на солнце для предотвращения дефицита витамина D отметила, что воздействие солнечного света в течение эквивалента 13 минут летнего полуденного солнца в Великобритании (приблизительные координаты 53,4808° с. ш., 2,2426° з. д.) 3 раза в неделю в течение 6-недельного периода было достаточным для повышения уровня витамина D в сыворотке крови выше 50 нмоль/л [47]. В систематическом обзоре, основанном на 21 исследовании, установлено, что низкие субэритемные дозы УФ более эффективны для синтеза витамина D, чем дозы, близкие к минимальной эритематозной дозе; увеличение открытой площади кожи повышает количество синтезируемого витамина D, но не обязательно линейным образом; постоянная дозировка приводит к дозозависимому плато 25(OH)D, а также существуют большие межличностные различия в реакции на воздействие УФ-излучения. Авторы отмечают, что не существует безопасного порога УФ-облучения, позволяющего обеспечить достаточный синтез витамина D без увеличения риска развития рака кожи, в связи с чем эти рекомендации не могут даваться на популяционном уровне [57].

Пищевые продукты

Большая часть встречающегося в природе витамина D в пище содержится в продуктах животного происхождения, и, как и у людей, количество витамина D, содержащегося в продуктах, будет варьироваться в зависимости от уровня витамина D в организме животного. На это будет влиять рацион животного (пищевые добавки витамина D), условия его содержания (воздействие солнечного света) [58]. Продуктов, богатых витамином D, очень мало. Лучшими источниками являются жирные сорта рыбы (сельдь, скумбрия, лосось и сардины), печень, красное мясо, яичные желтки, молочные продукты. Но поддерживать уровни витамина D только с помощью потребления его пищевых источников сложно, что обусловлено их высокой калорийностью. Как пример, Британское национальное исследование диеты и питания [59] сообщает, что среди взрослых лиц в возрасте 19–64 лет среднее суточное потребление витамина D из пищевых источников составляет только 112 МЕ. Эта цифра может быть еще ниже у пациентов с различной патологией ЖКТ, поскольку они чаще соблюдают ограничивающие диеты, чтобы облегчить симптомы своего заболевания [47].

Добавки витамина D

Учитывая ограниченные возможности синтеза витамина D и его пищевых источников в современных городских условиях, на первый план профилактики дефицита витамина D выходит применение его добавок. Добавки в Российской Федерации содержат в основном холекальциферол (витамин D₃), что очень правильно с нескольких точек зрения. Именно холекальциферол является формой эндогенного витамина D у человека, он также более эффективен в повышении и поддержании уровня 25(OH)D в крови.

Доза витамина D, необходимая для предотвращения дефицита, является предметом жарких международных дискуссий, и не все клинические рекомендации учитывают особенности профилактики и лечения дефицита витамина D у пациентов с заболеваниями ЖКТ.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2021 г., взрослым лицам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется поступление 800–1000 МЕ витамина в сутки. При выявлении дефицита витамина D (<20 нг/мл) лечение у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы витамина D3 400 000 МЕ, а коррекцию недостаточности (уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20–30 нг/мл) — с использованием половинной суммарной насыщающей дозы витамина D3, равной 200 000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы 1000–2000 МЕ в сутки для поддержания уровней целевого диапазона. Выбор схемы распределения указанных дозировок (ежедневный, еженедельный, ежедневный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента и максимальной ожидаемой приверженности к лечению [59].

Пациентам с синдромами мальабсорбции, ожирением, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, может потребоваться прием более высоких доз для лечения дефицита витамина D (в 2–3 раза больше с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ в сутки) [60]. Данная рекомендация подтверждает тот факт, что у пациентов в активной стадии заболевания, проявляющейся мальабсорбцией, есть вероятность повышенной потребности в витамине D у части пациентов, поэтому профилактические и поддерживающие дозы у этой группы пациентов должны быть повышены соответствующим образом.

Чтобы дать рекомендации по потреблению витамина D для населения в целом, важно учитывать, как различные носители могут влиять на биодоступность витамина D. Такие носители, как масла, порошки, этанол и другие составляющие, могут использоваться в добавках витамина D. Однако мало исследований было проведено для определения наиболее эффективного средства, и предположено, что носитель может оказывать значимое влияние на биодоступность различных добавок витамина D. Как уже упоминалось ранее, наличие жира в двенадцатиперстной кишке стимулирует высвобождение желчных кислот для облегчения всасывания липидов, поэтому не удивительно, что витамин D может нуждаться в других липидах, чтобы стимулировать высвобождение желчных кислот и связываться с ними в мицеллах для облегчения его всасывания слизистой оболочкой кишечника. Следовательно, витамин D может иметь различную эффективность всасывания при растворении в масле, порошках лактозы, порошках целлюлозы или этаноле [60].

В литературе еще не сделан вывод о том, какой дополнительный носитель витамина D дает наибольшее увеличение среднего уровня 25(OH)D в сыворотке на 1 МЕ введенного витамина D. Когда информация была объединена, маслорастворимые носители проявили наибольшую скорость изменения среднего значения 25(OH)D в сыворотке на 100 000 МЕ, за ними следовали порошкообразные носители и витамин D, растворенный в этаноле (4,05; 2,75; 0,5 нмоль/л на 100 МЕ/сут соответственно) [60].

Биодоступность добавки также частично зависит от эффективности растворения таблетки или капсулы, что увеличивает ее абсорбцию. В состав добавки

входят активные ингредиенты и вспомогательные вещества, такие как носитель и наполнители. Носители представляют собой неактивные вещества, которые стабилизируют активный ингредиент добавки и способствуют введению и абсорбции активного ингредиента. Безусловно, аллергенность препарата зависит не только от количества вспомогательных веществ, но и в принципе от их наличия. Чем больше носителей и наполнителей, тем выше риск развития аллергической реакции [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор литературы подготовлен для объединения и интерпретации имеющихся в настоящее время научных данных о механизмах всасывания витамина D с акцентом на поглощение витамина D через апикальную мембрану энтероцитов при различной патологии ЖКТ. Рассмотренные исследования выявили некоторые отличительные аспекты биодоступности витамина D, которые следует учитывать при лечении или профилактике дефицита витамина D у пациентов с синдромами мальабсорбции, особенно в активной фазе заболевания. Более того, недавние эксперименты *in vivo* и исследования *in vitro* продемонстрировали, что абсорбция витамина D представляет собой не простой процесс диффузии, как предполагалось ранее, а скорее механизм, в котором участвуют также мембранные множественные переносчики. Поддержание или улучшение потребления витамина D с помощью диеты или повышенного пребывания на солнце проблематично, поэтому эффективным и безопасным подходом к улучшению статуса витамина D может выступать его пероральный прием. Витамин D3 является рекомендуемой формой как для профилактики, так и для лечения дефицита витамина D, что связано с более стабильной фармакокинетикой. Всасывание витамина D улучшается при приеме витамина D с небольшим количеством жиросодержащей пищи и среднепечечными триглицеридами. Одной из оптимальных форм витамина D в форме холекальциферола является препарат *vitaminkiD3*, представляющий собой холекальциферол, растворенный в среднепечечных триглицеридах на основе кокосового масла без добавления каких-либо других веществ, во флаконе с пипеткой-дозатором. *VitaminkiD3* предназначен для взрослых и детей с 3 лет, качество продукции гарантируется сертификацией предприятия требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

При синдромах мальабсорбции оптимальным является повышение общепопуляционных доз витамина D в 2–3 раза как для профилактики, так и для лечения дефицита и недостаточности. В то время как дефицит витамина D более распространен среди людей с заболеваниями ЖКТ, данные не смогли установить, является ли связь причинно-следственной или результатом кишечного воспаления и синдрома мальабсорбции. Однако благодаря пониманию механизмов действия витамина D появляются доказательства того, что его дефицит может непосредственно быть связан с тяжестью заболевания, частично с этиологией или патогенезом самого заболевания. Все это свидетельствует о необходимости поддержания адекватных уровней витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Разработка персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов с остеопорозом вследствие эндокринопатий на основании изучения молекулярно-генетических предикторов, применения инновационных методов диагностики и исследования патогенеза редких заболеваний скелета» № НИОКТР АААА-А20-120011690202-4.

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. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3908]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
3. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 84-90. [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84-90. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190342>
4. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6573. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
5. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D₂, vitamin D₃, and vitamin D analogs. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:23-44. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161203>
6. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., и др. Роль витамина D при сезонных острых респираторных вирусных инфекциях и COVID-19 // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №11. — С. 98-105. [Pigarova EA, Povalyeva AA, Dzeranova LK, et al. The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral infections and COVID-19. *Therapeutic Archive*. 2020;92(11):98-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000785>
7. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., и др. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2021. — Т. 76. — №1. — С. 103-110. [Povalyeva AA, Pigarova EA, Romanova AA, et al. Vitamin D-binding protein: multifunctional component of blood serum. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(1):103-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1396>
8. Chun RF, Shieh A, Gottlieb C, et al. Vitamin D Binding Protein and the Biological Activity of Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:718. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00718>
9. Davies M, Mawer EB, Krawitt EL. Comparative absorption of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in intestinal disease. *Gut*. 1980;21(4):287-292. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.21.4.287>
10. Holmberg I, Aksnes L, Berlin T, et al. Absorption of a pharmacological dose of vitamin D3 from two different lipid vehicles in man: comparison of peanut oil and a medium chain triglyceride. *Biopharm Drug Dispos*. 1990;11(9):807-815. doi: <https://doi.org/10.1002/bdd.2510110908>
11. Denker AE, Lazarus N, Porras A, et al. Bioavailability of alendronate and vitamin D(3) in an alendronate/vitamin D(3) combination tablet. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(10):1439-1448. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270010382010>
12. Jones KS, Schoenmakers I, Bluck LJ, et al. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D2 in healthy adults. *Br J Nutr*. 2012;107(8):1128-1137. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511004132>
13. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Комплексная оценка фармакокинетики однократной болюсной дозы колекальциферола с точки зрения эффективности и безопасности // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 4-9. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. Comprehensive assessment of the pharmacokinetic properties of a single bolus dose of colecalciferol in terms of efficacy and safety. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(1):4-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10209>
14. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5387-5391. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0360>
15. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-1205. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.688897>
16. Sitrin MD, Pollack KL, Bolt MJ, Rosenberg IH. Comparison of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D absorption in the rat. *Am J Physiol*. 1982;242(4):G326-G332. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1982.242.4.G326>
17. Goncalves A, Gleize B, Bott R, et al. Phytosterols can impair vitamin D intestinal absorption in vitro and in mice. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(5):S303-S311. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100055>
18. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018;76(1):60-76. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux034>
19. Silva MC, Faulhauber GAM, Leite EN, et al. Impact of a cholesterol membrane transporter's inhibition on vitamin D absorption: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Bone*. 2015;81:338-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.022>
20. Reboul E, Goncalves A, Comera C, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(5):691-702. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000553>
21. Charoenngam N, Kalajian TA, Shirvani A, et al. A pilot-randomized, double-blind crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of orally administered 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in healthy adults with differing BMI and in adults with intestinal malabsorption. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):1189-1199. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab123>
22. Niramitmahapanya S, Harris SS, Dawson-Hughes B. Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3170-3174. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1518>
23. Reboul E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. *Food Funct*. 2015;6(2):356-362. doi: <https://doi.org/10.1039/c4fo00579a>
24. Jesch ED, Carr TP. Food Ingredients That Inhibit Cholesterol Absorption. *Prev Nutr Food Sci*. 2017;22(2):67-80. doi: <https://doi.org/10.3746/pnf.2017.22.2.67>
25. Barragry JM, France MW, Corless D, et al. Intestinal cholecalciferol absorption in the elderly and in younger adults. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55(2):213-220. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0550213>
26. Clemens TL, Zhou XY, Myles M, et al. Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(3):656-660. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-63-3-656>
27. Johnson JL, Mistry VV, Vukovich MD, et al. Bioavailability of vitamin D from fortified process cheese and effects on vitamin D status in the elderly. *J Dairy Sci*. 2005;88(7):2295-2301. doi: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72907-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72907-6)
28. Dawson-Hughes B, Harris SS, Palermo NJ, et al. Meal conditions affect the absorption of supplemental vitamin D3 but not the plasma 25-hydroxyvitamin D response to supplementation. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1778-1783. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1896>

29. Batchelor AJ, Compston JE. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxyvitamin D3 in subjects receiving a high-fibre diet. *Br J Nutr.* 1983;49(2):213-216. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn19830027>
30. Natri AM, Salo P, Vikstedt T, et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J Nutr.* 2006;136(1):123-127. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.123>
31. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, et al. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy.* 2002;22(7):814-822. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.22.11.814.33627>
32. Schlagheck TG, Kesler JM, Jones MB, et al. Olestra's effect on vitamins D and E in humans can be offset by increasing dietary levels of these vitamins. *J Nutr.* 1997;127(S8):1666S-1685S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/127.8.1666S>
33. Turnbull D, Whittaker MH, Frankos VH, Jonker D. 13-week oral toxicity study with stanol esters in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999;29(2Pt1):216-226. doi: <https://doi.org/10.1006/rtp.1999.1291>
34. Duelund S, Pedersen JI, Helgerud P, Drevon CA. Transport of vitamin D3 from rat intestine. Evidence for transfer of vitamin D3 from chylomicrons to alpha-globulins. *J Biol Chem.* 1982;257(1):146-150.
35. Xie Z, Wang X, Bikle DD. Editorial: Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:40. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00040>
36. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, et al. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci.* 1972;43(3):413-431. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0430413>
37. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine.* 2008;33(1):90-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9051-4>
38. Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, et al. Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(3):235-241. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0870>
39. Piccolo BD, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Association between subcutaneous white adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D in overweight and obese adults. *Nutrients.* 2013;5(9):3352-3366. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5093352>
40. Abboud M, Gordon-Thomson C, Hoy AJ, et al. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(A):232-236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.020>
41. Burild A, Lauridsen C, Faqir N, et al. Vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in pork and their relationship to vitamin D status in pigs. *J Nutr Sci.* 2016;5:e3. doi: <https://doi.org/10.1017/jns.2015.28>
42. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, et al. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(4):644-649. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.4.644>
43. Heubi JE, Hollis BW, Specker B, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis. I. Vitamin D absorption and metabolism. *Hepatology.* 1989;9(2):258-264. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.1840090216>
44. Aarts E, van Grongingen L, Horst R, et al. Vitamin D absorption: consequences of gastric bypass surgery. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):827-832. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1126>
45. Lupoli R, Lembo E, Saldamaccchia G, et al. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World J Diabetes.* 2017;8(11):464-474. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v8i11.464>
46. Avioli LV, Lee SW, McDonald JE, et al. Metabolism of vitamin D3-3H in human subjects: distribution in blood, bile, feces, and urine. *J Clin Invest.* 1967;46(6):983-992. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI105605>
47. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients.* 2019;11(5):1019. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11051019>
48. Daley T, Hughan K, Rayas M, et al. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(S2):S66-S73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.022>
49. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(9):2624-2628. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1069-9>
50. Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? *Nutrients.* 2018;10(4):496. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10040496>
51. Mundi MS, Velapati S, Patel J, et al. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(1):72-84. doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.10449>
52. Karkeni E, Bonnet L, Marcotrichino J, et al. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: A new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D. *Epigenetics.* 2018;13(2):156-162. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1276681>
53. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2012;57(4):897-909. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.033>
54. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, et al. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(7):1588. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11071588>
55. Lu C, Zhou W, He X, et al. Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(12):2098-2106. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1772716>
56. Vici G, Camilletti D, Polzonetti V. Possible Role of Vitamin D in Celiac Disease Onset. *Nutrients.* 2020;12(4):1051. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041051>
57. Webb AR, Alghamdi R, Kift R, Rhodes LE. 100 YEARS OF VITAMIN D: Dose-response for change in 25-hydroxyvitamin D after UV exposure: outcome of a systematic review. *Endocr Connect.* 2021;10(10):R248-R266. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0308>
58. Пигарова Е.А. Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение // *Медицинский Совет.* — 2020. — №18. — С. 14-20. [Pigarova EA. Rickets of our time: modern diagnosis and treatment. *Medical Council.* 2020;18:14-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-14-20>
59. Public Health England. *National Diet and Nutrition Survey: Results from Years 1, 2, 3 and 4.* London, UK: Crown Copyright; 2017.
60. Дедов И.И., и др. *Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D».* — М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2022. — 55 с. [Dedov II, et al. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov «Defitsit vitamina D».* Moscow: Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov; 2022. 55 p. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500, ResearcherId T-9424-2018, e-mail: kpigarova@gmail.com

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

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

Яценко Дина Александровна [Dina A. Yatsenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7726-2242>; eLibrary SPIN: 6055- 9789, e-mail: yatsenko_dina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D — вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>

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>**