

**Obesity
and
Metabolism**



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



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

Можирение и метаболизм

242

Научные
исследования

292

Научные
обзоры



Научно-практический
журнал

том 19 **3** 2022

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

Год основания: 2004

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

CiteScore 2021	1.2
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2021	1,042

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 «Печатный Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Гривороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 25.09.2022 г.
Подписано в печать 20.12.2022 г.
Формат 60x90/8
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:
Коровин Константин Алексеевич «В парке»

Ожирение и метаболизм

Том 19, №3 Июль-Сентябрь 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)
Полужков 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)
Мицич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)
Холодова Е.А. (Минск, Белоруссия)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists

History: 2004–present

INDEXATION

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

Obesity and metabolism

Vol. 19, Issue 3 July-September 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	1.2
	SJR 2021	0.137 (Q4)
	SNIP 2021	0.413

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:
Konstantin Alekseyevich Korovin "In the park"

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, Russia)
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)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Vetshnev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Vozznesenskaya 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)
Vorohobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhny Novgorod, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL STUDIES
ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП Е.Е. Бибик, А.М. Горбачева, Е.А. Добрева, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева	CHANGES OF METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM OF DIFFERENT AGE GROUPS Bibik E.E., Gorbacheva A.M., Dobрева E.A., Elfimova A.R., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.
ШКАЛА FINDRISC КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ РИСКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ А.С. Кузнецова, А.И. Долгушина, А.А. Селянина, Т.А. Соколова, Е.Р. Олевская, В.В. Генкель	THE FINDRISC SCALE AS A RISK ASSESSMENT TOOL FOR LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I., Seljanina A.A., Sokolova T.A., Olevskaya E.R., Genkel V.V.
КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМПОЗИТНОГО СОСТАВА ТЕЛА В.В. Горбань, О.В. Свистун, Е.В. Горбань	CARDIORESPIRATORY RELATIONSHIPS IN YOUNG PEOPLE DEPENDING ON THEIR BODY COMPOSITION Gorban V.V., Svistun O.V., Gorban E.V.
АССОЦИАЦИЯ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА RS4646994 ГЕНА ACE С ОЖИРЕНИЕМ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ У МУЖЧИН К.И. Мосалев, С.В. Янковская, И.Д. Иванов, Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая	ASSOCIATION OF CARRIAGE OF THE RS4646994 POLYMORPHISM OF THE ACE GENE WITH OBESITY AND ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN Mosalev K.I., Yankovskaya S.V., Ivanov I.D., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G.
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕЗДОРОВОГО ПИТАНИЯ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА, МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛИОРГАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ПУТИ КОРРЕКЦИИ О.Ш. Ойноткинова, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Ю. Демидова, А.С. Аметов, О.М. Масленникова, В.Н. Ларина, А.А. Москалев, С.А. Гусаренко, В.М. Кураева, А.В. Казбекова	EVALUATION OF THE IMPACT OF UNHEALTHY NUTRITION ON THE INTESTINAL MICROBIOTA, MITOCHONDRIAL FUNCTION AND THE FORMATION OF MULTIPLE ORGAN METABOLIC SYNDROME, WAYS OF CORRECTION Oynotkinova O.S., Matskeplishvili S.T., Demidova T.Y., Ametov A.S., Larina V.N., Maslennikova O.M., Moskalev A.A., Gusarenko S.A., Kuraeva V.M., Kazbekova A.V.
ОБЗОРЫ	REVIEWS
РОЛЬ ПИТАНИЯ И СОСТОЯНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В.П. Патракеева, В.А. Штаборов	NUTRITION AND THE STATE OF THE INTESTINAL MICROFLORA IN THE FORMATION OF THE METABOLIC SYNDROME Patrakeeva V.P., Shtaborov V.A.
ВОЗМОЖНОСТИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ Р.М. Гусейнова, Е.А. Шестакова	POSSIBILITIES OF AUTOLOGOUS FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH OBESITY AND DIABETES MELLITUS Guseinova R.M., Shestakova E.A.
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА Д.А. Аникин, И.А. Соловьева, И.В. Демко, Е.А. Собко, А.Ю. Крапошина, Н.В. Гордеева	FREE-RADICAL OXIDATION AS A PATHOGENETIC FACTOR OF METABOLIC SYNDROME Anikin D.A., Solovyeva I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Gordeeva N.V.
ЦИТОКИНЫ И РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ И ЛИПИДОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ В.И. Щербakov, Г.А. Скосырева, Т.И. Рябиченко, О.О. Обухова	CYTOKINES AND REGULATION OF GLUCOSE AND LIPID METABOLISM IN THE OBESITY Scherbakov V.I., Skosyreva G.A., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O.
РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ГРЕЛИНА В РЕГУЛЯЦИИ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ А.И. Абдусаламова, О.А. Беттихер, К.А. Руденко, О.А. Беляева, А.Е. Неймарк, И.Е. Зазерская	ADIPOKINES AND GHRELIN ROLE IN REGULATION OF OVARIAN FUNCTION IN OBESITY Abdusalamova A.I., Bettikher O.A., Rudenko K.A., Belyaeva O.A., Neimark A.E., Zazerskaya I.E.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИРИСИНА В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ Ф.М. Радугин, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова	METABOLIC PROPERTIES OF IRISIN IN HEALTH AND IN DIABETES MELLITUS Radugin F.M., Timkina N.V., Karonova T.L.
РОЛЬ СИСТЕМЫ АПЕЛИН/APJ В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНОГО ОБМЕНА Х.Р. Фаргиева, Р.М. Гусейнова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова	THE ROLE OF THE APELIN/APJ SYSTEM IN WATER HOMEOSTASIS REGULATION Fargieva K.R., Guseinova R.M., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.
ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА: ВЛИЯНИЕ НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И СУСТАВНОЙ ХРЯЩ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Е.В. Черёмушкина, М.С. Елисеев	HYPERURICEMIA AND GOUT: EFFECTS ON BONE AND ARTICULAR CARTILAGE (LITERATURE REVIEW) Cheremushkina E.V., Eliseev M.S.

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП



© Е.Е. Бибик*, А.М. Горбачева, Е.А. Добрева, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. По данным исследований, у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) отмечается повышенная частота развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. ПГПТ, как правило, диагностируется у лиц старше 50 лет, в связи с чем нельзя исключить возраст-ассоциированный характер изменений. Поиск и изучение предикторов развития сердечно-сосудистой патологии способствуют определению оптимальных подходов к персонализированному ведению пациентов.

Цель. Определить особенности метаболических нарушений у пациентов различных возрастных групп с подтвержденным ПГПТ в активной стадии заболевания.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное сравнительное исследование пациентов с активной стадией ПГПТ в возрасте 18–49 лет (Группа 1) и старше 50 лет (Группа 2). Критериями исключения для обеих групп являлись: персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; клинический/генетически подтвержденный синдром множественных эндокринных неоплазий; беременность. Проведена оценка лабораторных параметров минерального, углеводного, жирового и пуринового видов обмена, полученных во время стационарного обследования, определены частоты различных метаболических нарушений с последующим сравнением между возрастными группами.

Результаты. В Группу 1 включены 66, в Группу 2 — 290 пациентов. Между возрастными группами не выявлено значимых различий в показателях паратгормона и кальция крови, однако в Группе 1 наблюдались более выраженная гиперкальциурия, тенденция к активному костному обмену и более низким значениям витамина D. Пациенты Группы 2 имели статистически значимо более низкие значения скорости клубочковой фильтрации и большую частоту костных осложнений. В этой же группе выявлены более высокие показатели гликемии и триглицеридов (последние различия на уровне статистической тенденции). У них также отмечено большее значение индекса массы тела и, как следствие, более высокая частота ожирения (37% vs 20%; $p=0,006$) и сахарного диабета 2 типа (12,5% vs 3%; $p=0,013$). При этом пациенты значимо не различались по частотам гиперхолестеринемии (62% в Группе 1 vs 70% в Группе 2; $p=0,228$), гипертриглицеридемии (27% vs 32%; $p=0,433$) и гиперурикемии (42% vs 50%; $p=0,302$), значимо превышающим аналогичные показатели в общероссийской популяции.

Заключение. Нарушения углеводного обмена чаще наблюдаются у пациентов старше 50 лет, обеспечивая повышенную распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных ПГПТ по сравнению с общей популяцией. Высокая частота различных видов дислипидемии и гиперурикемии при первичной патологии околощитовидных желез не имеет возрастных особенностей. Таким образом, данные нарушения являются значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний даже у молодых лиц с ПГПТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; ожирение; сахарный диабет; дислипидемия; гипертриглицеридемия; гиперурикемия.

CHANGES OF METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM OF DIFFERENT AGE GROUPS

© Ekaterina E. Bibik*, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina A. Dobrev, Alina R. Elfimova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Studies have shown a high incidence of metabolic disorders and cardiovascular diseases in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). PHPT is usually diagnosed in people of age over 50 years and therefore age-associated changes of metabolism should be excluded. Researching predictors of cardiovascular pathology contributes to choosing optimal approaches to personalized patient management.

AIM: To determine the features of metabolic disorders in patients of various age groups with confirmed active stage of PHPT.

MATERIALS AND METHODS: A single-center observational retrospective comparative study of patients with active PHPT at the age of 18–49 years (Group 1, $n=66$) and over 50 years (Group 2, $n=290$) was carried out. The exclusion criteria for both groups were: persistent PHPT or recurrence after surgical treatment of the disease in history; clinical/genetically confirmed multiple endocrine neoplasia syndrome; for Group 1 — pregnancy, lactation. The assessment of laboratory parameters of mineral, carbohydrate, fat and purine metabolism obtained during a hospital examination was carried out, the frequencies of various metabolic disorders were determined and compared between age groups.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: There were no significant differences in parathyroid hormone and serum calcium levels between age groups, however, there were more severe hypercalciuria, a tendency to active bone metabolism and lower vitamin D level in Group 1. Patients of Group 2 had statistically significantly lower glomerular filtration rate and a higher frequency of bone complications. In the same group glycaemia and triglycerides levels were higher (the latter difference has the level of a statistical tendency). These patients also had a higher body mass index and, as a result, a higher incidence of obesity (37% vs 20%, $p=0.006$) and diabetes mellitus type 2 (12.5% vs 3%, $p=0.013$). At the same time, patients did not significantly differ in the rates of hypercholesterolemia (62% in Group 1 vs 70% in Group 2, $p=0.228$), hypertriglyceridemia (27% vs 32%, $p=0.433$) and hyperuricemia (42% vs 50%, $p=0.302$), significantly exceeding similar indicators in the general Russian population.

CONCLUSION: Carbohydrate disorders are more often observed in patients older than 50 years, providing an increased prevalence of diabetes mellitus type 2 among patients with PHPT compared with the general population. The high incidence of various types of dyslipidemia and hyperuricemia in the primary parathyroid pathology has no age specific features. Thereby these disorders are significant risk factors of cardiovascular diseases, even in young people with PHPT.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; obesity; diabetes mellitus; dyslipidemia; hypertriglyceridemia; hyperuricemia.

ОБОСНОВАНИЕ

За последнее время накоплено немало данных о связи первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с различными метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1–3]. Помимо тяжелых костных осложнений, структурной и функциональной патологии почек и эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, у пациентов выявляются сопутствующие дислипидемия, гиперурикемия, нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и другие заболевания, значимо влияющие на качество и продолжительность жизни [4]. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить «неклассические» эффекты паратгормона (ПТГ), маркеров метаболизма костной ткани, а также изменений концентраций кальция и фосфора крови на функции печени, жировой ткани, поджелудочной железы, миокард [5–7]. ПГПТ чаще диагностируется у лиц старше 50 лет, поэтому в большинстве научных работ по данной проблеме включались пациенты пожилого возраста, что не позволяет исключить возраст-ассоциированный характер изменений обмена. Подробное изучение структуры и причин развития метаболических нарушений при ПГПТ в разных возрастных группах позволит определить оптимальные подходы к персонализированному ведению пациентов с данным эндокринным заболеванием.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности метаболических нарушений у пациентов различных возрастных групп с подтвержденным ПГПТ в активной стадии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В работе использовались медицинские данные больных ПГПТ, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2017 г. по декабрь 2021 г.

Исследуемые популяции

Изучались 2 группы пациентов с ПГПТ в активной стадии заболевания.

Группа 1

Критерии включения: возраст 18–49 лет, верифицированный диагноз ПГПТ.

Критерии исключения: персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; клинический/генетически подтвержденный синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН); беременность, лактация.

Группа 2

Критерии включения: возраст 50 лет и старше, верифицированный диагноз ПГПТ.

Критерии исключения: персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; клинический/генетически подтвержденный МЭН-синдром.

Способ формирования выборки

Способ формирования выборок пациентов обеих групп — сплошной.

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное поперечное ретроспективное двухвыборочное сравнительное исследование пациентов с активной стадией ПГПТ различных возрастных групп.

Методы

Диагноз ПГПТ, в том числе наследственные формы в рамках МЭН-синдромов, устанавливался согласно действующим Российским клиническим рекомендациям 2020 г. [8].

Наличие критериев исключения у участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза (перенесенные хирургические операции, заболевания, беременности и роды), изучения результатов ранее проведенных медицинских обследований (биохимические и гормональные анализы крови).

Анализируемыми показателями являлись возраст, пол, известная длительность ПГПТ, индекс массы тела (ИМТ), лабораторные параметры (ПТГ, альбумин-скорректированный кальций, фосфор, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), остеокальцин (ОК), С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх), кальций

суточной мочи, глюкоза крови натощак, глюкоза крови через 120 мин после нагрузки 82,5 г моногидрата глюкозы, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), мочевиная кислота). Определены частоты классических костных и висцеральных осложнений ПГПТ, основных нарушений углеводного обмена (предиабет (нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет (СД)), жирового обмена (избыточный вес, ожирение, гиперхолестеринемия (по значению ЛПНП), гипертриглицеридемия), пуринового обмена (гиперурикемия), а также частота приема основных препаратов для лечения СД, дислипидемии и гиперурикемии.

Биохимические показатели сыворотки крови (кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), магний (РИ 0,7–1,05 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ натощак 3,1–6,1 ммоль/л), ОХ (РИ 3,3–5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНП (РИ 1,1–3,0 ммоль/л), холестерин ЛПВП (РИ 1,15–2,6 ммоль/л для женщин, РИ 0,9–2,6 ммоль/л для мужчин), ТГ (РИ 0,1–1,7 ммоль/л), мочевиная кислота (РИ 142–339 мкмоль/л для женщин, РИ 202–416 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 Ед/л), кальций суточной мочи (РИ 2,5–8,0 ммоль/сут) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Определение интактного ПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл), ОК (РИ 15–46 нг/мл) и СТх (РИ 0,3–1,1 нг/мл для женщин, 0,1–0,85 нг/мл для мужчин) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). HbA_{1c} (РИ 4–6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле:

$$\text{альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л)} = \text{измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л)} + 0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина, г/л}).$$

рСКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI 2009.

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводился по стандартному алгоритму с определением уровня глюкозы в сыворотке крови натощак и через 120 мин после перорального приема 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенного в 250 мл воды.

Масса тела измерялась при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия), рост — с помощью медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). ИМТ рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2) = \text{масса тела натощак (кг) / рост}^2 \text{ (м}^2)$. Оценка массы тела пациентов проводилась согласно классификации Всемирной организации здравоохранения.

Рентгеновская денситометрия проводилась на денситометре Lunar iDXA (GE Healthcare, США). УЗИ почек проводилось на аппаратах Voluson E8 датчиками RAB 6-D, C1-5 (GE Healthcare, США) или Aplio 500 датчиком 6С1 (Toshiba, Япония).

Статистический анализ

Расчет размера выборки не требовался.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США).

Описательная статистика количественных переменных представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3]. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.

Доверительные интервалы (ДИ) для частот рассчитывались методом Клоппера–Пирсона.

Сравнительный анализ показателей двух исследуемых групп проведен с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест) или критерия Хи-квадрат (χ^2), при необходимости применялась поправка Йейтса. Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена.

Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бенджамини–Хохберга, после чего значения p в диапазоне между рассчитанным $p_{0 \max}$ и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение лабораторных и инструментальных исследований в рамках госпитализации, а также на анонимное использование (в том числе опубликование) результатов обследования в научных и учебных целях. Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 31.01.2018 (протокол №1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проведено на основании данных историй болезни 366 пациентов с ПГПТ. У 10 пациентов диагностирован МЭН-1 синдром. Среди них СД 2 типа ранее был установлен у 1 человека, который получал терапию линаглиптином ($HbA_{1c} = 6,1\%$). Также зафиксировано 2 случая (НГН/НТГ) впервые выявленных начальных нарушений углеводного обмена: $HbA_{1c} = 5,7\%$ и $HbA_{1c} = 5,0\%$. Пациенты с клиническим и генетически подтвержденным МЭН-1 синдромом были исключены из дальнейшего анализа, оставшиеся 356 человек разделены на 2 возрастные группы: Группа 1 — пациенты в возрасте 18–49 лет (n=66); Группа 2 — пациенты в возрасте 50 лет и старше (n=290).

В общей выборке пациентов (n=356, возраст 59 [52; 66] лет) частота начальных нарушений углеводного обмена составила 1,7% (95% ДИ 0,6–3,6%) для НГН и 2,8% (95% ДИ 1,4–5,1%) для НТГ, СД 2 типа — 12,4% (95% ДИ 9,1–16,2%). Ожирение выявлено у 34% больных ПГПТ (95% ДИ 29–39%), гиперхолестеринемия — у 68,3% (95% ДИ 63,1–73,2%), гипертриглицеридемия у 31,1% (95% ДИ 26,3–36,3%) без учета принимаемой гиполлипидемической терапии. Повышение уровня мочевиной кислоты отмечено в 48,8% случаев (95% ДИ 42,9–54,7%).

Таблица 1. Сравнительный анализ пациентов обеих возрастных групп по показателям минерального обмена

Table 1. The laboratory parameters of mineral metabolism of both age groups

Показатель	Группа 1		Группа 2		p, U-тест
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Кальций альбумин-скорректированный, ммоль/л	65	2,73 [2,57; 2,94]	288	2,67 [2,56; 2,85]	0,105
Фосфор, ммоль/л	64	0,82 [0,74; 0,93]	287	0,88 [0,77; 0,98]	0,030
Паратгормон, пг/мл	66	156 [119; 373]	290	142,7 [105,4; 230,8]	0,218
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	66	101 [86; 108]	290	82,5 [72; 92]	<0,001*
Кальций суточной мочи, ммоль/л	64	9,2 [7,3; 12,1]	277	7,7 [5,5; 10,5]	0,004*
25(ОН)D, нг/мл	48	17,5 [10,6; 29]	190	23,0 [16; 31,5]	0,036
Щелочная фосфатаза, Ед/л	59	85 [65; 111]	257	91 [71; 118]	0,469
Остеокальцин, нг/мл	47	54,5 [37,2; 110,9]	235	44,5 [28; 70,5]	0,024
СТх, нг/мл	47	1,04 [0,61; 1,59]	236	0,85 [0,5; 1,27]	0,027

Примечание. Данные представлены медианами и первым и третьим квартилями: Me [Q1; Q3]. При сравнении групп использовался критерий Манна–Уитни (U-тест). При поправке Бенджамини–Хохберга $p_{0,max}=0,017$. **Жирным шрифтом** выделены тенденции к статистически значимым различиям. ***Жирным шрифтом** обозначены статистически значимые различия. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; СТх — С-концевой телопептид коллагена 1 типа.

Data are presented by medians and interquartile ranges (Median, IQR [25;75]%). $p_{0,max}=0,017$ (Benjamini-Hochberg correction). **Bold type** indicates tendency to statistically significant differences. ***Bold type** indicates statistically significant differences. eGFR — estimated glomerular filtration rate; 25(OH)D — 25 hydroxyvitamin D. CTx — β -crossLaps.

Характеристика пациентов в возрасте до 50 лет

Медиана возраста в Группе 1 составила 40 [34; 46] лет, соотношение мужчин и женщин — 1:4,5, медиана продолжительности ПГПТ — 1 [1; 3] год. Среди пациентов данной группы костные осложнения наблюдались у 42%, поражение почек в виде нефролитиаза/нефрокальциноза — в 64% случаев, снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 4 пациентов (6%). При этом частота бессимптомной формы ПГПТ в данной группе составила 12%. Основные показатели минерального обмена представлены в таблице 1.

Избыточная масса тела и ожирение различной степени выраженности отмечались в 29 и 20% случаев соответственно, при этом у одного пациента зафиксировано морбидное ожирение (рис. 1). СД 2 типа ранее был диагностирован у 2 пациентов (3%, 95% ДИ 0,4–10,5%), начальных нарушений углеводного обмена (НГН/НТГ) у лиц с ПГПТ в возрасте до 50 лет не зафиксировано. Гиперхолестеринемия (по уровню ЛПНП) наблюдалась в более чем половине случаев (62%, 95% ДИ 49–74%), гипертриглицеридемия — в 27%, 95% ДИ 17–40%, при этом 4 пациента получали гиполипидемическую терапию

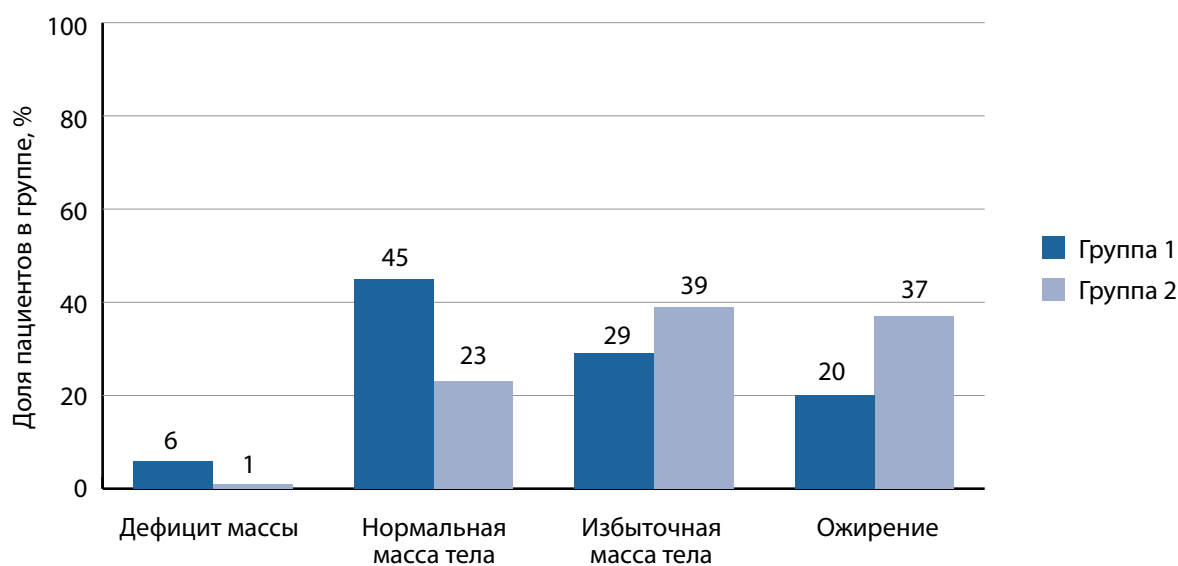


Рисунок 1. Частота различных изменений массы тела пациентов с первичным гиперпаратиреозом обеих возрастных групп.

Figure 1. Ratio of patients with PHPT of both age groups in accordance with BMI.

статинами (6%). Повышение уровня мочевой кислоты по данным обследования отмечено у 42% больных (95% ДИ 29–57%), и лишь 1 пациент получал терапию аллопуринолом. Основные метаболические параметры пациентов представлены в таблице 2.

Характеристика пациентов в возрасте 50 лет и старше

Возраст пациентов Группы 2 составил 62 [56; 69] года, соотношение по полу (мужчины : женщины) — 1:17. Медиана продолжительности ПГПТ составила 2 [1; 3] года. Классические осложнения ПГПТ в данной группе наблюдались достаточно часто: у 71% больных выявлены костные осложнения, у 54% — конкременты почек. Доля пациентов со снижением фильтрационной функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) составила 14%. Бессимптомная форма ПГПТ отмечена лишь у 6 пациентов (2%). Показатели минерального обмена представлены в таблице 1.

Обращает на себя внимание, что более трети пациентов (37%, 95% ДИ 32–43%) страдали ожирением (n=108), из которых 19% — ожирением 3-й степени, или морбидным, с ИМТ более 40 кг/м² (рис. 1). Различные виды нарушения углеводного обмена наблюдались почти у 1/5 Группы 2: НГН — в 2% случаев (95% ДИ 0,8–4,5%); НТГ — в 3% (95% ДИ 2–6%), а СД 2 типа — в 14,5% (95% ДИ 11–19%) до выявления патологии околотитовидных желез. При начальных нарушениях обмена глюкозы в организме 4 человека (25%) получали лечение метформином. Спектр получаемой сахароснижающей терапии пациентами с ПГПТ и СД 2 типа представлен на рисунке 2.

Гиперхолестеринемия имела место у 70% (95% ДИ 64–75%), в сочетании с повышением ТР — у 27%, 76/284, а изолированная гипертриглицеридемия наблюдалась у 5% (без учета гиполипидемической терапии). Статины

получали 25% человек (в том числе 2 человека в комбинации с эзетимибом) и 1 человек принимал монотерапию эзетимибом.

Гиперурикемия в Группе 2 выявлена в 50% случаев (95% ДИ 44–57%). При этом 7 человек получали лечение аллопуринолом. Метаболические параметры обследованной группы представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ групп

Между группами не выявлено значимых различий в показателях ПТГ и кальция крови, однако у пациентов в возрасте до 50 лет наблюдается более выраженная гиперкальциурия, тенденция к более активному костному обмену и более низким уровням фосфора и витамина D. Пациенты старшей возрастной группы имеют статистически значимо более низкие значения рСКФ, несмотря на сопоставимую частоту нефролитиаза/нефрокальциноза (p=0,207; χ^2 -тест). У них также чаще отмечаются костные осложнения (p<0,001; χ^2 -тест), что, вероятно, связано с влиянием дополнительных факторов риска остеопороза (менопауза у женщин, снижение уровня тестостерона у мужчин, прием лекарственных препаратов, негативно влияющих на костную ткань и т.д.).

В Группе 2 выявлены более высокие показатели углеводного обмена и тенденция к более высокой концентрации ТГ крови. В этой же подгруппе больше значение ИМТ, и, как следствие, более высокая частота ожирения (p=0,006; χ^2 -тест) и СД 2 типа (p=0,013; χ^2 -тест). При этом, без учета принимаемой терапии группы значимо не различались по частоте гиперхолестеринемии (p=0,228; χ^2 -тест), гипертриглицеридемии (p=0,433; χ^2 -тест) и гиперурикемии (p=0,302; χ^2 -тест). Лечение статинами ожидаемо чаще проводилось в более старшей возрастной группе (p<0,001; χ^2 -тест).

Таблица 2. Сравнительный анализ пациентов обеих возрастных групп по метаболическим параметрам

Таблица 2. The metabolic parameters of both age groups

Показатель	Группа 1		Группа 2		p, U-тест
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
ИМТ, кг/м ²	66	24,8 [21,7; 28,3]	289	28,3 [25,2; 32,0]	<0,001*
Глюкоза натощак, ммоль/л	63	5,0 [4,6; 5,5]	275	5,2 [4,9; 5,7]	<0,001*
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	7	5,1 [4,7; 6,7]	14	8,2 [4,7; 6,7]	0,010*
Гликированный гемоглобин, %	11	5,3 [4,9; 5,5]	65	6,1 [5,6; 7,1]	<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	65	5,1 [4,5; 5,7]	288	5,6 [4,7; 6,4]	0,051
ЛПНП, ммоль/л	63	3,2 [2,5; 3,9]	284	3,6 [2,8; 4,3]	0,082
ЛПВП, ммоль/л	60	1,27 [1,12; 1,54]	253	1,31 [1,12; 1,55]	0,617
Триглицериды, ммоль/л	63	1,0 [0,7; 2,0]	285	1,3 [1,0; 1,8]	0,022
Мочевая кислота, мкмоль/л	51	338 [287,7; 401,3]	237	344,9 [293,7; 408,5]	0,860

Примечание. Данные представлены медианами и первым и третьим квартилями Me [Q1; Q3]. При сравнении групп использован критерий Манна-Уитни (U-тест). При поправке Бенджамини–Хохберга $p_{0,max}=0,017$. **Жирным шрифтом** выделены тенденции к статистически значимым различиям. ***Жирным шрифтом** обозначены статистически значимые различия. ИМТ — индекс массы тела; глюкоза 120 мин — глюкоза сыворотки после нагрузки в ходе перорального глюкозотолерантного теста; ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Data are presented by medians and interquartile ranges (Median, IQR [25;75]%). $p_{0,max}=0,017$ (Benjamini-Hochberg correction). **Bold type** indicates tendency to statistically significant differences. ***Bold type** indicates statistically significant differences. BMI — body mass index; OGTT — oral glucose tolerance test; HbA_{1c} — glycated hemoglobin; LDL — low-density lipoprotein; HDL — high-density lipoprotein.

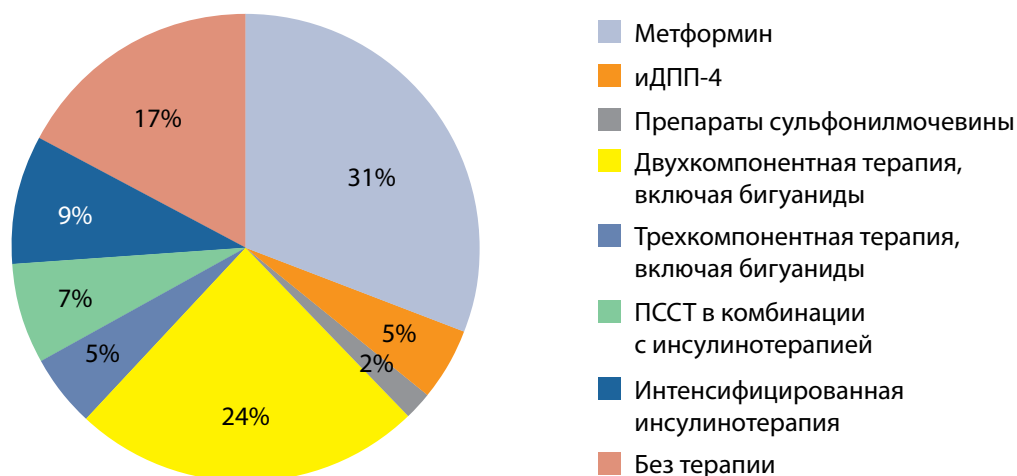


Рисунок 2. Сахароснижающая терапия у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и сопутствующим сахарным диабетом (человек): метформин — 13; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — 2; комбинация метформин + иДПП-4 — 5; комбинация метформин + агонист рецепторов ГПП-1 — 1; комбинация метформин + ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2) — 2; препараты сульфонилмочевины — 1; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины — 2; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины + иНГЛТ2 — 1; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины + препарат пролонгированного действия — 1; комбинация метформин + иНГЛТ2 + инсулин короткого/ультракороткого действия — 2; интенсифицированная инсулинотерапия — 4. ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия.

Figure 2. Glucose-lowering therapy used by patients with primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus type 2 (people): metformin — 13; dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors (DPP4i) — 2; combination of metformin and DPP4i — 5; combination of metformin and glucagon-like peptide 1 receptor agonists — 1; combination of metformin and sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) — 2; sulfonylurea compounds — 1; combination of metformin and sulfonylurea — 2; комбинация combination of metformin, sulfonylurea and SGLT2i — 1; combination of metformin, sulfonylurea and long-acting insulin — 1; combination of metformin, SGLT2i and short-acting insulin — 2; intensive insulin therapy — 4.

Взаимосвязи параметров различных видов обмена у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

В общей выборке пациентов с ПГПТ (при поправке на множественные сравнения $p_{0\max}=0,007$) выявлены умеренные отрицательные корреляции уровня гликемии натощак, HbA_{1c} с маркерами костного обмена: ОК ($r_1=-0,244$, $p_1<0,001$; $r_2=-0,371$, $p_2=0,004$ соответственно) и СТх ($r_1=-0,255$, $p_1<0,001$). Связь HbA_{1c} и СТх соответствует тенденции к отрицательной корреляции ($r_2=-0,309$; $p_2=0,017$). Помимо этого, показатели углеводного обмена ассоциированы с состоянием фильтрационной функции почек: отмечена слабая отрицательная корреляция уровня глюкозы натощак и рСКФ ($r=-143$, $p=0,008$), а также тенденция к отрицательной корреляции гликемии через 120 мин в ходе ПГПТ со значением рСКФ ($r=-524$, $p=0,015$).

Отмечается обратная взаимосвязь ИМТ пациентов со значением ОК ($r=-0,181$; $p=0,002$) и прямая — с уровнем фосфора ($r=0,129$, $p=0,016$).

Кроме того, продемонстрирована взаимосвязь параметров минерального обмена с обменом липидов крови. Статистически значимая корреляция выявлена между концентрациями кальция крови, щелочной фосфатазы и ТГ ($r_1=0,170$, $p_1=0,001$; $r_2=0,170$, $p_2<0,001$, соответственно), а также отрицательная — между уровнем сывороточного кальция и ЛПВП ($r=-0,183$; $p=0,001$). Дополнительно определяется взаимосвязь холестерина ЛПВП с уровнями ПТГ ($r=-0,165$; $p=0,003$) и щелочной фосфатазы ($r=-0,222$, $p<0,001$). Уровень ТГ ожидаемо ассоциирован с рСКФ ($r=-0,207$; $p<0,001$).

Тенденция к повышению уровня мочевой кислоты прослеживается с увеличением продолжительности ак-

тивной стадии ПГПТ ($r=0,135$; $p=0,022$). Кроме того, обнаружены корреляции основного показателя пуринового обмена с уровнем альбумин-скорректированного кальция ($r=0,225$; $p<0,001$), суточной кальциурии ($r=-0,163$; $p=0,007$) и значением рСКФ ($r=-0,374$; $p<0,001$).

Для исключения возраст-ассоциированного влияния на различные виды обмена отдельно проанализированы данные пациентов из Группы 1. С учетом поправки Бенджамини-Хохберга ($p_{0\max}=0,002$) сохраняются тенденции к умеренной отрицательной корреляции гликемии натощак с концентрацией СТх ($r=-0,404$; $p=0,005$), ОК ($r=-0,348$; $p=0,018$) и рСКФ ($r=-0,333$; $p=0,008$). ИМТ молодых пациентов с ПГПТ имеет тенденцию к ассоциации с маркерами костного метаболизма (для ОК $r_1=-0,336$; $p_1=0,021$, для СТх $r_2=-0,306$; $p_2=0,037$). Из показателей липидного профиля в исследуемой группе связь с уровнем сывороточного кальция сохраняет ЛПВП ($r=-0,364$; $p=0,004$). Кроме того, холестерин ЛПВП имеет тенденцию к корреляции со значениями ПТГ ($r=-0,350$; $p=0,006$), 25(ОН)D ($r=-0,363$; $p=0,016$) и щелочной фосфатазы ($r=-0,515$; $p<0,001$). Высокие уровни липидов крови (ОХ, ЛПНП, ТГ) ассоциированы со снижением фильтрационной функции почек (для показателя рСКФ $r_1=-0,389$, $p_1=0,001$; $r_2=-0,340$, $p_2=0,006$; $r_3=-0,540$, $p_3<0,001$ соответственно). Кроме того, остается статистическая тенденция к корреляции уровня мочевой кислоты с концентрацией сывороточного кальция ($r=0,313$, $p=0,025$), значением рСКФ ($r=-0,399$, $p=0,004$).

В Группе 2 при поправке Бенджамини-Хохберга $p_{0\max}=0,004$. Аналогично результатам корреляционного анализа в общей выборке и Группе 1 отмечается отрицательная корреляция гликемии натощак с ОК ($r=-0,194$;

$p=0,004$), СТх ($r=-0,194$; $p=0,004$). Также связи сохраняются между уровнями ТГ и ЛПВП с показателем альбумин-скорректированного кальция ($r_1=0,190$, $p_1=0,001$; $r_2=-0,138$, $p_2=0,029$). ПТГ и 25(OH)D не продемонстрировали значимых корреляций ни с одним из метаболических показателей. При этом, ИМТ имеет положительную корреляцию только с сывороточным фосфором ($r=0,148$; $p=0,012$). Уровень мочевой кислоты, так же, как и в общей выборке, ожидаемо ассоциирован с рСКФ ($r=-0,406$; $p<0,001$), выраженностью гиперкальциемии по альбумин-скорректированному кальцию ($r=0,206$, $p=0,002$) и в меньшей степени — с выраженностью гиперкальциурии ($r=-0,198$; $p=0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство опубликованных результатов исследований, анализирующих особенности клинической картины ПГПТ у пациентов различного возраста, касаются лишь классических проявлений заболевания [9, 10]. Нами проведена комплексная оценка не только минеральных, но и различных метаболических нарушений у взрослых пациентов с ПГПТ в возрасте 18–49 лет и старше 50 лет.

Мы исключили из анализа больных с МЭН-ассоциированным ПГПТ, так как возможно непосредственное влияние мутации *MEN1* на различные метаболические процессы, независимо от наличия или отсутствия гормонально-активных компонентов синдрома [11].

По нашим данным, у более молодых больных выше концентрации ОК и СТх, а также уровень кальциурии, в то же время показатели фосфора и 25(OH)D, напротив, имеют тенденцию к снижению относительно старшей возрастной группы. Можно предположить, что это связано с более частым использованием антиостеопоротической терапии и препаратов витамина D в Группе 2 вследствие преобладания костных осложнений. В целом полученные данные согласуются с результатами Castellano E. et al., в исследовании которых участвовали 250 пациентов с ПГПТ в возрасте до 65 лет и 212 — старше 65 лет [12]. Авторы не обнаружили значимых различий между группами по показателям ПТГ, кальция крови и витамина D, однако выявили более низкие значения кальциурии, рСКФ и высокую частоту костных нарушений у пожилых больных. При этом ими продемонстрирована более высокая частота бессимптомной формы ПГПТ именно у пациентов старше 65 лет (18,4% vs 5,6%). При дополнительной оценке частоты артериальной гипертензии и СД они отмечают статистически значимое преобладание нарушений в более старшей возрастной группе.

По нашим результатам в Группе 2 частота СД 2 типа составляет 14,5% (95% ДИ 11–19%), что объясняет и более высокие показатели гликемии у этих пациентов. В Группе 1 лишь у двух женщин был ранее диагностирован СД 2 типа (3% общего числа пациентов моложе 50 лет, 95% ДИ 0,4–10,5%). Согласно общемировым эпидемиологическим данным, СД 2 типа является возраст-ассоциированным эндокринным заболеванием. В нашей стране его распространенность составляет около 5,4% (95% ДИ 5,1–5,7%), среди лиц старше 50 лет она достигает 7,5–13,6%, в то время как у более молодых людей — 0,65–5,2% [13]. В нашей общей выборке пациентов с ПГПТ частота СД 2 типа (12,4%, 95% ДИ 9,1–16,2%) значимо

превышает таковую в российской популяции. Таким образом, в целом можно говорить о более высокой распространенности СД 2 типа среди пациентов с ПГПТ, особенно в возрасте старше 50 лет, подтверждая результаты отечественных и зарубежных исследований [2, 14].

Показатели гликемии в обеих группах имели обратную взаимосвязь с маркерами костного обмена и ожидаемо с рСКФ. В отношении ОК предполагается участие данного метаболита костной ткани в регуляции углеводного обмена. Снижение сывороточной концентрации ОК ассоциировано с увеличением объема висцерального жира, НТГ и снижением секреции инсулина [7, 15]. Аналогично нашим результатам, Gianotti L. et al. обнаружили у пациентов с ПГПТ отрицательную корреляцию ОК с глюкозой натощак, а положительную — с индексом НОМА2-5% [16].

Основой сахароснижающей терапии у больных ПГПТ являлся метформин (рис. 2) согласно российским клиническим рекомендациям по ведению больных СД 2 типа [17]. Принимая во внимание результаты ранее проведенных исследований, инсулинорезистентность можно рассматривать как ключевое звено в патогенезе нарушений углеводного обмена при ПГПТ [2, 18, 19]. В соответствии с этим метформин можно рассматривать как препарат выбора в данной категории больных при отсутствии значимых противопоказаний, в первую очередь со стороны фильтрационной функции почек.

Около 1/3 обследованных пациентов с ПГПТ страдают ожирением различной степени (34%, 95% ДИ 29–39%). Это сопоставимо с общим показателем среди взрослого населения 25–64 лет в России — 33,4% [20]. Значение ИМТ и частота ожирения (до 37%) выше в старшей возрастной группе, что вносит значительный вклад в развитие у них нарушений углеводного и жирового обмена. По нашим результатам прослеживается обратная связь ИМТ с маркерами костного обмена (в первую очередь с ОК), свидетельствуя в пользу возможного участия костной ткани в общих метаболических процессах.

Повышение холестерина ЛПНП выявлено в 68,3% (95% ДИ 63,1–73,2%), гипертриглицеридемия — в 31,1% (95% ДИ 26,3–36,3%) всех случаев ПГПТ, без учета гиполлипидемической терапии. При сравнении с результатами исследования ЭССЕ-РФ, согласно которому общая распространенность повышенного уровня ЛПНП составляет $59,7\pm 0,34\%$, а триглицеридов — $19,5\pm 0,28\%$, мы наблюдаем более высокую частоту нарушений липидного обмена среди пациентов с ПГПТ [21]. В Группе 2 концентрация триглицеридов крови была выше, как и частота приема гиполлипидемических препаратов. При этом обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в частоте дислипидемии между возрастными группами. В Группе 1 гиперхолестеринемия выявлена в 62% случаев (95% ДИ 49–74%), а гипертриглицеридемия — в 27% (95% ДИ 17–40%), что отражает повышение сердечно-сосудистых рисков даже у молодых пациентов с ПГПТ. Аналогичные проатерогенные изменения при ПГПТ ранее также описаны в других исследованиях [1, 2, 14]. По-видимому, гиперкальциемия способствует повышению уровня триглицеридов крови, наиболее характерному для более пожилых пациентов. Повышение уровня кальция крови, наряду с высоким ПТГ, ассоциируется со снижением холестерина ЛПВП, что прослеживается в обеих возрастных группах. Это может быть обусловлено нарушением

функции липопротеинлипазы вследствие повышенной концентрации внутриклеточного кальция на фоне стойкой гиперсекреции ПТГ [22].

Также нами была показана высокая частота гиперурикемии у пациентов с ПГПТ (48,8% vs 16,8% в общероссийской популяции), что соответствует данным в зарубежных странах [23]. Возрастная вариабельность гиперурикемии в российской популяции составляет от 14,7–15,2% у молодых людей (25–44 лет) до 20,5% в возрасте 55–64 лет [24]. Особо примечательна достаточно высокая частота повышенного уровня мочевой кислоты (до 42%, 95% ДИ 29–57%) среди пациентов с ПГПТ моложе 50 лет с сохранной выделительной функцией почек (сопоставима с таковой в более старшей возрастной группе). На общей выборке нами отмечена тенденция к повышению уровня мочевой кислоты с увеличением продолжительности ПГПТ, а также нарастанием гиперкальциемии и снижением СКФ, что наблюдается в обеих возрастных группах. Вероятно, гиперурикемия при ПГПТ обусловлена снижением экскреции мочевой кислоты как вследствие ухудшения почечной фильтрации в целом, так и нарушения функционирования уратных транспортеров [25]. Отрицательная корреляция уровня мочевой кислоты с показателем суточной кальциурии наблюдалась только в Группе 2, скорее, подтверждая снижение экскреции как уратов, так и кальция при ухудшении фильтрационной функции почек.

Таким образом, ПГПТ ассоциирован с различными нарушениями углеводного, жирового и пуринового обмена. Метаболические нарушения в большей мере характерны для пациентов старше 50 лет. Тем не менее, изменения липидного профиля крови и параметров пуринового обмена наблюдаются и у молодых пациентов, значимо повышая риски развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ограничения исследования

Общая выборка пациентов по половозрастным характеристикам соответствует эпидемиологическим характеристикам ПГПТ в Российской Федерации. Однако репрезентативность данной выборки может быть снижена за счет набора участников исследования в федеральном научном центре, где преобладают пациенты с наиболее тяжелым течением заболевания (доля случаев бессимптомной формы ПГПТ в обеих группах составила

2 и 12% соответственно). В то же время использование единых методов лабораторной и инструментальной диагностики пациентов повышает статистическую значимость результатов.

В исследовании мы не учитывали прием препаратов, влияющих на минеральный обмен. Часть пациентов более старшей возрастной группы получали консервативное лечение антирезорбтивными препаратами или кальцимиметиками, что отражалось на показателях ПТГ, кальция крови и маркерах костного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологические изменения при ПГПТ затрагивают различные звенья метаболизма. Наиболее часто нарушения углеводного обмена наблюдаются у больных старше 50 лет, что обуславливает высокую распространенность СД 2 типа среди пациентов с ПГПТ относительно общей популяции. Повышение частоты гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гиперурикемии у пациентов с опухолевым заболеванием околощитовидных желез не имеет возрастных особенностей, что представляется значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний даже у молодых лиц с ПГПТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Н.Г. Мокрышева является членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интереса.

Участие авторов. Бибик Е.Е., Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных; Добрева Е.А. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, подготовка статьи к публикации; Елфимова А.Р. — статистический анализ данных, внесение правок в рукопись; Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases. *Front Horm Res.* 2018;49:67-84. doi: <https://doi.org/10.1159/000486003>
- Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine.* 2014;47(2):581–589. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0091-z>
- Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., и др. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 459-466. [Bibik EE, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. *Diabetes mellitus.* 2020;23(5):459-466. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12436>
- Мокрышева Н.Г. *Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз.* — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2019. [Mokrysheva NG. *Okoloshitovodnye zhelezy. Pervichnyi giperparatireoz.* Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo»; 2019 (In Russ.).]
- Babinsky VN, Hannan FM, Ramracheya RD, et al. Mutant Mice With Calcium-Sensing Receptor Activation Have Hyperglycemia That Is Rectified by Calcilytic Therapy. *Endocrinology.* 2017;158(8):2486-2502. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00111>
- Reis JP, Selvin E, Pankow JS, et al. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes in white, but not black adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Metab.* 2016;42(3):162-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.12.004>
- Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocr J.* 2017;64(11):1043-1053. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323>

8. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
9. Shah VN, Bhadada SK, Bhansali A, et al. Influence of age and gender on presentation of symptomatic primary hyperparathyroidism. *J Postgrad Med*. 2012;58(2):107-111. doi: <https://doi.org/10.4103/0022-3859.97171>
10. Jovanovic M, Paunovic I, Zdravkovic V, et al. Case-control study of primary hyperparathyroidism in juvenile vs. adult patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;131:109895. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.109895>
11. van Wijk JPH, Dreijerink KMA, Pieterman CRC, et al. Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04166.x>
12. Castellano E, Attanasio R, Boriano A, Borretta G. Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism in Older Adults. *J Endocr Soc*. 2019;3(12):2305-2312. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00316>
13. 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>
14. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Мирная С.С., Дедов И.И. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № 1. — С. 8-13. [Mokrysheva NG, Dobрева EA, Mirnaya SS, Dedov II. Carbohydrate and lipid metabolism disorders in women with primary hyperparathyroidism: results of cross-sectional study. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1):8-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9450>
15. Bao Y, Ma X, Yang R, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):345-351. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2906>
16. Gianotti L, Piovesan A, Croce CG, et al. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(3):231-237. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9453-1>
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — № 25. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(25):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
18. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*. 2009;26(10):968-973. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02804.x>
19. Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Айнетдинова А.Р., и др. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 236-244. [Bibik EE, Dobрева EA, Ajnetdinova AR, et al. Metabolic features of young patients with primary hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):236-244. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12771>
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. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(10):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>
21. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Профилактическая медицина*. — 2016. — Т. 19. — № 1. — С. 15-23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20161915-23>
22. Grethen E, Hill KM, Jones R, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1655-1662. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2280>
23. Ponvilawan B, Charoenngam N, Ungprasert P. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):174-180. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13740>
24. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т. 10. — № 2. — С. 153-159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov G V, et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;10(2):153-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
25. Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, et al. Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2017;91(3):658-670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.041>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; Researcher ID: AAY-3052-2020; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Researcher ID: F-2798-2018; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

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

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

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; Researcher ID: R-8848-2019; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; Researcher ID: AAY-3761-2020; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Изменения метаболических параметров у пациентов с первичным гиперпаратиреозом различных возрастных групп // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 242-251. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12887>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bibik EE, Gorbacheva AM, Dobрева EA, Elfimova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Changes of metabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism of different age groups. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):242-251. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12887>

ШКАЛА FINDRISC КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ РИСКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ



© А.С. Кузнецова^{1*}, А.И. Долгушина^{1,2}, А.А. Селянина^{1,3}, Т.А. Соколова¹, Е.Р. Олевская^{1,2}, В.В. Генкель^{1,3}

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

²Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

³Городская клиническая больница №1 г. Челябинска, Челябинск, Россия

Обоснование. Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в мире, которое включает в себя изменения от печеночного стеатоза и неалкогольного стеатогепатита до фиброза и цирроза. В отдельных исследованиях проводился анализ взаимосвязей между шкалой FINDRISC и стеатозом печени и был сделан вывод о том, что данная анкета может быть использована в рамках популяционного скрининга для выявления лиц, подверженных риску развития стеатоза печени. Анализ проведенных нами литературных данных не выявил клинических исследований, посвященных вопросам использования и оценки эффективности шкалы FINDRISC в отношении скрининга фиброза печени.

Цель. Оценить диагностическую ценность шкалы FINDRISC в отношении выявления фиброза печени.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов 40–60 лет из неорганизованной популяции амбулаторных пациентов. Выборка пациентов формировалась произвольно согласно критериям включения и исключения. Использовался опросник FINDRISC. Всем пациентам проводились трансабдоминальное ультразвуковое исследование печени и транзиентная эластометрия печени.

Результаты. В исследование были включены 100 пациентов. По результатам опроса по шкале FINDRISC, увеличение риска развития сахарного диабета 2 типа (≥ 7 баллов) было выявлено у 68% пациентов. Стеатоз печени был диагностирован у 41% пациентов. Медиана значений модуля эластичности печени составляла 4,50 (4,00; 5,25) кПа. При этом значения модуля эластичности печени $\geq 5,9$ кПа были зарегистрированы у 11 (11,0%) пациентов. При анализе массива значений чувствительности и специфичности с помощью ROC-кривой было выявлено, что для шкалы FINDRISC максимальное значение LR+ и минимальное значение LR- наблюдались при количестве баллов по указанной шкале более 10. При данном отрезном значении шкала FINDRISC имела чувствительность 81,8% и специфичность 61,8% в отношении выявления фиброза печени (модуль эластичности печени $\geq 5,9$ кПа). При этом указанная шкала характеризовалась хорошей диагностической ценностью (AUC 0,699; 95% ДИ 0,530–0,815).

Заключение. В неорганизованной выборке пациентов в возрасте 40–60 лет шкала FINDRISC может служить инструментом диагностики фиброза и стеатоза печени. Сумма баллов по шкале FINDRISC >10 позволяла диагностировать фиброз печени (модуль эластичности печени $\geq 5,9$ кПа) с чувствительностью 81,8% и специфичностью 61,8%. Вероятность отсутствия фиброза печени при значениях шкалы FINDRISC <10 составила 96,5%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; фиброз печени; шкала FINDRISC; неинвазивная диагностика фиброза печени.

THE FINDRISC SCALE AS A RISK ASSESSMENT TOOL FOR LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Alla S. Kuznetsova^{1*}, Anastasia I. Dolgushina^{1,2}, Anna A. Seljanina^{1,3}, Tatiana A. Sokolova¹, Elena R. Olevskaya^{1,2}, Vadim V. Genkel^{1,3}

¹South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

³Chelyabinsk City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk, Russia

BACKGROUND: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in the world, which includes changes from hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis to fibrosis and cirrhosis. Attempts to find noninvasive markers of liver fibrosis have led to a variety of scales, diagnostic algorithms, and imaging techniques. Individual studies have analyzed the relationship between the FINDRISC scale and hepatic steatosis and concluded that this questionnaire can be used as part of population screening to identify individuals at risk for hepatic steatosis. However, our review of the literature did not reveal any clinical studies on the use and effectiveness of the FINDRISC in liver fibrosis screening.

AIM: To evaluate diagnostic value of FINDRISC for liver fibrosis detection.

MATERIALS AND METHODS: The study enrolled patients aged 40–60 years from unorganized outpatient population. The sample of patients was formed randomly according to the inclusion and noninclusion criteria. All patients were assessed with standard anthropometric parameters. The FINDRISC questionnaire was used. All patients underwent transabdominal ultrasound examination of the liver and transient liver elastometry. The degree of steatosis was evaluated using Hamaguchi ultrasound scale.

RESULTS: The study included 100 patients. An increased risk of type 2 DM (≥ 7 points) was detected in 68% of patients using the FINDRISC scale. Liver steatosis was diagnosed in 41% of patients. Median values of hepatic elastic modulus by transient elastometry were 4.50 (4.00; 5.25) kPa. At the same time, liver elasticity modulus values ≥ 5.9 kPa were registered in 11 (11.0%) patients. When analyzing the array of sensitivity and specificity values using the ROC-curve, it was found that

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 20.02.2022. Accepted: 28.08.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №3. – С. 252-260

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12832>

Obesity and metabolism. 2022;19(3):252-260



for the FINDRISC scale the maximum LR+ and the minimum LR- values were observed when the number of points on the indicated scale exceeded 10. At this cutoff, the FINDRISC scale had a sensitivity of 81.8% and specificity of 61.8% for detecting liver fibrosis (liver modulus of elasticity ≥ 5.9 kPa). The scale was of good diagnostic value (AUC 0.699; 95% CI 0.530–0.815).

CONCLUSION: In an unorganized sample of patients aged 40–60 years the FINDRISC can serve as a diagnostic tool for liver fibrosis and steatosis. Sum of FINDRISC scores >10 allowed to diagnose liver fibrosis (liver elastic modulus ≥ 5.9 kPa) with sensitivity 81.8% and specificity 61.8%. The probability of absence of hepatic fibrosis with FINDRISC scale values <10 was 96.5%.

KEYWORDS: nonalcoholic fatty liver disease; liver fibrosis; FINDRISC; noninvasive diagnosis of liver fibrosis.

ОБОСНОВАНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в мире [1], которое включает в себя широкую группу прогрессирующих изменений в структуре и функции печени, от печеночного стеатоза и неалкогольного стеатогепатита до фиброза и цирроза [2].

Диагностика фиброза и цирроза печени традиционно проводилась с помощью биопсии. Однако за последние 20 лет стало очевидным, что этот золотой стандарт несовершенен и имеет ряд ограничений. Попытки найти неинвазивные средства диагностики гепатофиброза привели к появлению множества шкал, алгоритмов диагностики и методов визуализации. Значительное преимущество данных неинвазивных подходов диагностики заключается в том, что все они лучше переносятся, безопасны, более приемлемы для пациента и могут повторяться практически так часто, как это необходимо [3].

Ряд исследований показывает высокую распространенность нарушений углеводного обмена (предиабет, сахарный диабет (СД) 2 типа) среди пациентов со стеатозом печени [4, 5]. По данным крупномасштабного эпидемиологического исследования NATION, доля лиц с предиабетом в возрасте 20–79 лет в российской популяции составила 19,3% [6–9]. В настоящее время не разработана универсальная позиция по критериям диагностики предиабета. Наиболее оптимальным алгоритмом для скрининга факторов риска предиабета и СД 2 типа является финская шкала риска диабета — опросник FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score) [10]. Опросник FINDRISC был разработан в Европе для прогнозирования риска развития СД 2 типа. Данная анкета позволяет комплексно оценить все факторы риска предиабета и СД 2 типа, такие как избыточная масса тела, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), семейный анамнез СД, рацион питания, физическая активность (табл. 1). Было показано, что FINDRISC позволяет прогнозировать 10-летний риск развития СД 2 типа с чувствительностью 78–81% и специфичностью 76–77% [11].

В отдельных исследованиях проводился анализ взаимосвязей между шкалой FINDRISC и стеатозом печени [12]. Отмечено, что опросник FINDRISC может являться хорошим инструментом первичного скрининга для выявления стеатоза печени [13]. Так, в исследовании D. Godoi Bernardes Da Silva et al. была проведена оценка ассоциации между количеством баллов по шкале FINDRISC и риском развития стеатоза печени и метаболического синдрома [12]. Всего было обследовано 41 668 человек в возрасте $41,9 \pm 9,7$ года. Было установлено, что шкала FINDRISC имела высокую предсказательную ценность в отношении развития стеатоза печени (относительный риск (ОР) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–1,22; $p < 0,001$, на единицу FINDRISC; AUC 0,76 (95% ДИ 0,75–0,76)) и метаболического синдрома (ОР 1,27;

95% ДИ 1,25–1,28; $p < 0,001$, на единицу FINDRISC; AUC 0,82 (95% ДИ 0,81–0,83)) [12]. Таким образом, был сделан вывод о том, что данная анкета может быть использована в рамках популяционного скрининга для выявления лиц, подверженных риску развития стеатоза печени. Тем не менее анализ проведенных нами литературных данных не выявил клинических исследований, посвященных вопросам использования и оценки эффективности шкалы FINDRISC в отношении скрининга фиброза печени.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую ценность шкалы FINDRISC в отношении выявления фиброза печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Клиника ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1».

Время исследования. Сентябрь 2019 г. — декабрь 2021 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция.

В исследование были включены пациенты, пришедшие на амбулаторный прием с факторами риска кардиометаболических заболеваний.

Критерии включения: возраст участников 40–60 лет.

Критерии исключения: установленные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, психические заболевания, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, вирусные гепатиты и цирроз печени любой этиологии, сахарный диабет.

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

Исследуемая выборка была сформирована путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Проводилось многоцентровое интервенционное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

У всех пациентов проводились опрос, измерение стандартных антропометрических параметров (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии). Для расчета ИМТ использовалась формула: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

В рамках лабораторного исследования пациентам проводили забор крови в утренние часы после 8-часового периода голодания из локтевой вены в вакутейнеры, сыворотку отбирали в пробирки Эппендорфа и хранили ее замороженной до измерений.

Ультразвуковая визуализация печени проводилась с помощью ультразвукового сканера Canon Aplio 400, США; использовался конвексный датчик с рабочей частотой 2,5–5 МГц.

Ультразвуковая эластометрия печени проводилась с помощью аппарата FibroScan 502 (Echosens, Франция) в положении пациента лежа на спине, при этом не менее 10 успешных измерений проводилось в VIII–IX межреберьях в пределах от правой задней до передней подмышечной линии. Среднее значение измерений характеризовало эластический модуль печени, результат которого выражался в килопаскалях (кПа).

Материалы и методы

Наличие критериев включения и исключения из исследования определялось в процессе сбора анамнеза и осмотра при первичном визите, а также при анализе амбулаторной карты пациента.

Критериями невключения в исследование служили клинические, анамнестические, лабораторно-инструментальные признаки, указывающие на хроническое заболевание печени; клинические и анамнестические данные, указывающие на атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; злокачественные новообразования; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами; возраст >60 лет.

FINDRISC

Данные анамнеза и антропометрии интерпретировались с использованием опросника FINDRISC (табл. 1).

Лабораторное исследование

Определяли следующие показатели: общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, гликированный гемоглобин, глюкоза (венозная кровь), высокочувствительный С-реактивный белок, мочевиная кислота, креатинин (с последующим определением скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI).

Инструментальное исследование

Степень стеатоза оценивалась с помощью ультразвуковой шкалы Hamaguchi [14]. Стеатоз печени устанавливали при сумме баллов по шкале Hamaguchi ≥ 2 [15].

Критерием наличия фиброза печени считали значения жесткости печени более 5,9 кПа по данным транзитной эластометрии, что соответствует выраженности фиброза печени F1 по системе METAVIR [16].

Статистический анализ

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

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета статистических программ MedCalc. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот (процентов). Количественные

Таблица 1. Финская шкала риска FINDRISC

Показатель	Интервальная шкала (категория)		Баллы
Возраст, лет	До 45		0
	45–54		2
	55–64		3
	Старше 65		4
ИМТ, кг/м ²	Ниже 25		0
	25–30		1
	Больше 30		3
Окружность талии, см	Мужчины <94	Женщины <80	0
	94–102	80–88	3
	>102	>88	4
Как часто вы едите овощи, фрукты или ягоды?	Каждый день		0
	Не каждый день		1
Занимаетесь ли вы физическими упражнениями регулярно (по 30 мин каждый день или 3 ч в течение недели)?	Да		0
	Нет		2
Принимали ли вы когда-либо регулярно лекарства для снижения артериального давления?	Нет		0
	Да		2
Определяли ли у вас когда-либо уровень сахара в крови выше нормы (на профосмотрах, во время болезни или беременности)?	Нет		0
	Да		5
Были ли у ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?	Да (дедушка/бабушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры)		3
	Да (родители, брат/сестра или собственный ребенок)		5

переменные описывались с помощью медианы и межквартильного интервала. Анализ взаимосвязей между двумя количественными переменными проводился с использованием корреляционного анализа, с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности шкалы FINDRISC в отношении диагностики фиброза печени был проведен ROC-анализ. При построении графика ROC-кривой вдоль оси Y откладывались значения чувствительности (доля истинно положительных результатов, LRP), а вдоль оси X — значения, равные 1 минус специфичность (или доля ложноположительных результатов, LRN), затем определялась точка баланса чувствительности/специфичности, в которой эти показатели были максимальны. Полученная в этой точке величина исследуемого признака рассматривалась как оптимальная величина принятия диагностического решения. Расчет эффективности предсказания проводили с использованием экспертной шкалы значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC). Корректность оценки результатов классификации оценивалась при помощи индекса Юдена. Индекс Юдена

рассчитывался путем вычитания 1 из суммы чувствительности и специфичности теста, выраженной не в виде процентов, а как часть целого числа, то есть:

индекс Юдена = (чувствительность + специфичность) - 1.

Для теста с низкой диагностической точностью индекс Юдена равен 0, а в случае идеального теста индекс Юдена равен 1. Чем больше значение индекса Юдена, тем выше диагностическая ценность показателя.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на заседании от 27.10.2018 (выписка из протокола заседания №10). Участниками было подписано информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 100 пациентов. Медиана возраста составила 48,0 года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты (n=100)
Возраст, лет, Me (ИИ)	48,0 (43,5; 55,5)
Мужчины/женщины, n (%)	54 (54,0) / 46 (46,0)
ИМТ, кг/м ² , Me (ИИ)	27,1 (23,4; 30,6)
Ожирение, n (%)	28 (28,0)
Абдоминальное ожирение, n (%)	52 (52,0)
Курение, n (%)	21 (21,0)
Дислипидемия, n (%)	77 (77,0)
АГ, n (%)	44 (44,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	5 (5,00)
Ингибиторы РААС, n (%)	22 (22,0)
Диуретики, n (%)	6 (6,00)
Статины, n (%)	15 (15,0)
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ)	5,72 (4,96; 6,50)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ)	3,60 (2,91; 4,30)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ)	1,34 (1,17; 1,60)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ)	1,32 (0,89; 2,10)
ВчСРБ, мг/л, Me (ИИ)	1,60 (0,86; 2,72)
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (ИИ)	276,0 (225,8; 344,2)
Глюкоза, ммоль/л, Me (ИИ)	5,26 (4,96; 5,64)
Гликированный гемоглобин, %, Me (ИИ)	5,57 (5,35; 6,00)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (ИИ)	78,0 (67,0; 89,0)
Стеатоз печени, n (%)	41 (41,0)
Балл по шкале FINDRISC	
Менее 7	32 (32,0)
7–11	31 (31,0)
12–14	23 (23,0)
15–20	11 (11,0)
Более 20	3 (3,00)

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АГ — артериальная гипертензия; ИИ — интерквартильный интервал.

Основные результаты исследования

Таким образом, по результатам опроса с использованием шкалы FINDRISC увеличение риска развития СД 2 типа (≥ 7 баллов) было выявлено у 68% пациентов. Стеатоз печени был диагностирован у 41% пациентов. Медиана значений модуля эластичности печени по результатам транзиентной эластометрии составляла 4,50 (4,00; 5,25) кПа. При этом значения модуля эластичности печени $\geq 5,9$ кПа были зарегистрированы у 11 (11,0%) пациентов.

С целью выявления взаимосвязей между баллом по шкале FINDRISC и жесткостью печени был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены на рисунке 1.

Для установления диагностической ценности шкалы FINDRISC в отношении выявления фиброза печени был проведен ROC-анализ, результаты которого отражены на рисунке 2 и в таблице 3.

При анализе массива значений чувствительности и специфичности с помощью ROC-кривой было выявлено, что для шкалы FINDRISC максимальное значение LR+ и минимальное значение LR- наблюдались при количестве баллов по указанной шкале более 10. При данном отрезном значении шкалы FINDRISC имела чувствительность 81,8% и специфичность 61,8% в отношении выявления фиброза печени (модуль эластичности печени $\geq 5,9$ кПа). При этом указанная шкала характеризовалась хорошей диагностической ценностью (AUC 0,699; 95% ДИ 0,530–0,815). С учетом полученных значений чувствительности и специфичности шкалы FINDRISC >10 баллов в отношении диагностики фиброза печени, был рассчитан индекс Юдена:

0,436 (95% ДИ 0,170–0,606). Таким образом, диагностическая точность скринингового опросника FINDRISC в отношении выявления фиброза печени является умеренной, так как она несколько выше 40%.

Прогностическая ценность положительного результата, т.е. вероятность выявления фиброза печени при значениях шкалы FINDRISC >10 составила 20,9%. Прогностическая ценность отрицательного результата, т.е. вероятность отсутствия фиброза печени при значениях шкалы FINDRISC <10 составила 96,5%. Значения отношений правдоподобий для положительных LR+ и отрицательных LR- результатов теста составляли 2,14 и 0,29 соответственно.

Таким образом, после получения результата анкетирования по шкале FINDRISC <10 шансы не выявить фиброз печени у такого пациента повышаются примерно на 30% по сравнению с шансами у пациента, у которого уровень баллов по шкале FINDRISC >10 . В свою очередь, при сумме баллов >10 шансы выявить фиброз печени у пациента повышаются примерно на 15% по сравнению с шансами у пациента, у которого уровень баллов по шкале FINDRISC <10 .

Дополнительные результаты исследования

Кроме того, нами была проанализирована диагностическая эффективность шкалы FINDRISC в отношении выявления стеатоза печени (рис. 3).

При этом при сравнении площадей под двумя полученными независимыми ROC-кривыми не было установлено статистически значимых различий ($p=0,1711$).

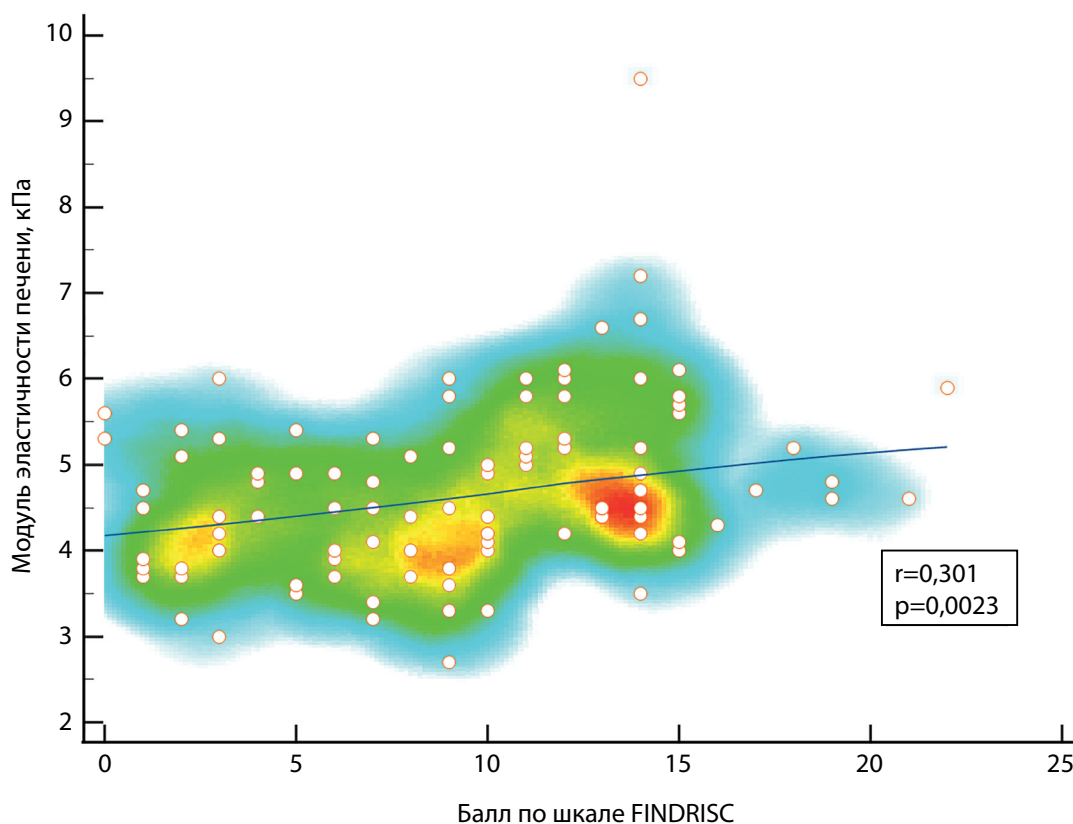


Рисунок 1. Корреляционная зависимость между количеством баллов по шкале FINDRISC и значениями модуля эластичности печени по данным исследования FibroScan (кПа).

Figure 1. Correlation between FINDRISC score and fibroelastometry values of liver elasticity modulus (kPa).

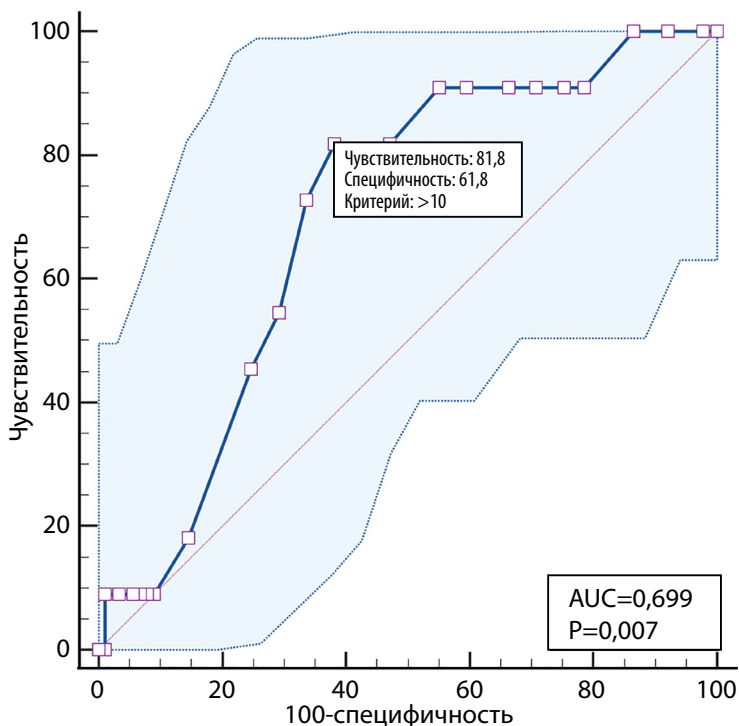


Рисунок 2. ROC-кривая для идентификации фиброза печени в зависимости от суммы баллов FINDRISC.
 Figure 2. ROC curve for identification of liver fibrosis as a function of FINDRISC score.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа, демонстрирующие диагностическую ценность шкалы FINDRISC в отношении фиброза печени

Показатель	Пороговое значение	AUC (95% ДИ)	p	Se	Sp	Индекс Юдена	LR+	LR-	PPV	NPV
Балл по шкале FINDRISC	>10	0,699 (0,530–0,815)	0,0071	81,8%	61,8%	0,4362	2,14	0,29	20,9	96,5

Примечания: Se — чувствительность; Sp — специфичность; LR+ — отношение правдоподобия для положительного результата теста; LR- — отношение правдоподобия для отрицательного результата теста; PPV — прогностическая ценность положительного результата (ППР) теста; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата (ПОР) теста.

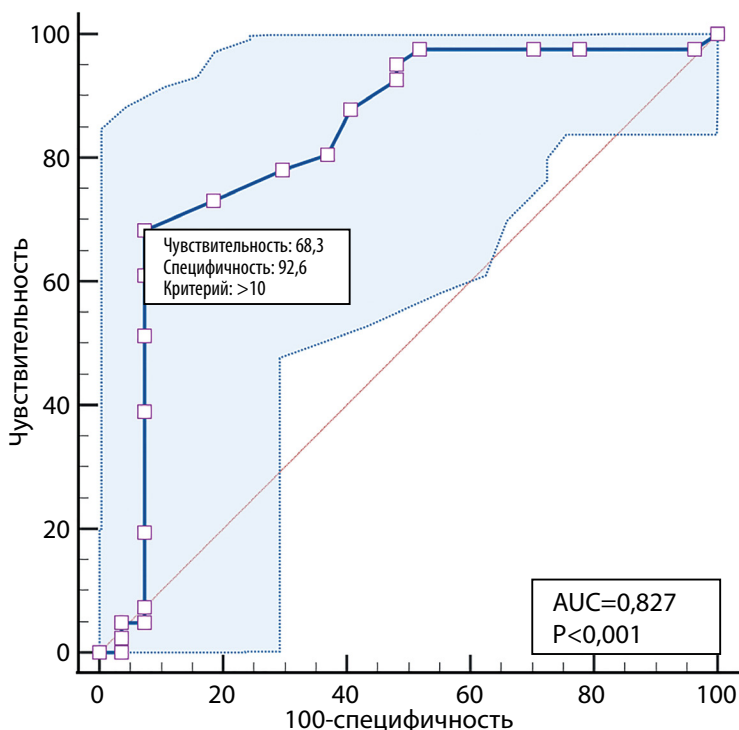


Рисунок 3. ROC-кривая для идентификации стеатоза печени в зависимости от суммы баллов FINDRISC.
 Figure 3. ROC curve for identification of hepatic steatosis as a function of FINDRISC score.

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки достигалась за счет случайного отбора респондентов. Допустимо выделить ряд факторов, отрицательно влияющих на репрезентативность выборки.

- Отсутствие на этапе планирования исследования расчета должной мощности выборки. Небольшое количество включенных в исследование пациентов.
- Дизайн исследования (одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование).
- Различный профиль социально-демографических характеристик участников исследования.
- В исследование включали только пациентов с амбулаторного приема.

ОБСУЖДЕНИЕ

Шкала FINDRISC — это простой и практичный инструмент, первоначально разработанный в Финляндии для выявления лиц с высоким риском развития СД 2 типа, не требующий проведения лабораторных и инструментальных исследований [17]. Оценка риска диабета по данной анкете основана на восьми легко идентифицируемых параметрах: возраст, индекс массы тела, окружность талии, артериальная гипертензия, уровень физической активности, диета, наличие гипергликемии в прошлом и семейный анамнез диабета. Кроме того, дальнейшие исследования в различных популяциях показали, что шкала FINDRISC также может предсказывать наличие и частоту метаболического синдрома, нарушение толерантности к глюкозе, стеатоз печени, сердечно-сосудистые заболевания и смертность от всех причин. Так по данным исследования METSIM (The Metabolic Syndrome in Men), сумма баллов по шкале FINDRISC ≥ 12 ассоциировалась с 2,43-кратным увеличением риска развития артериальной гипертензии (ОР 2,43; 95% ДИ 1,87–3,15), 1,61-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,61; 95% ДИ 1,30–1,98) и 1,55-кратным увеличением риска общей смертности (ОР 1,55; 95% ДИ 1,27–1,89) [18].

Основными результатами представленного исследования являются: 1) балл по шкале FINDRISC прямо коррелировал с модулем эластичности печени ($p=0,0023$); 2) суммарный балл по шкале FINDRISC > 10 позволял диагностировать фиброз печени ($\geq F1$ по METAVIR) с чувствительностью 81,8% и специфичностью 61,8% (AUC 0,699; 95% ДИ 0,530–0,815); 3) суммарный балл по шкале FINDRISC > 10 позволял диагностировать стеатоз печени с чувствительностью 68,3% и специфичностью 92,6% (AUC 0,827; 95% ДИ 0,716–0,908).

НАЖБП является основной причиной развития фиброза печени, который в свою очередь напрямую детерминирует развитие печеночных осложнений НАЖБП, а также ассоциируется с увеличением ОР кардиометаболических нарушений [19]. Инсулинорезистентность и кластер метаболических факторов риска тесно связаны с развитием и прогрессированием НАЖБП [20–22]. Клиническая оценка кумулятивного бремени кардиометаболических факторов риска с помощью шкалы FINDRISC по данным целого ряда исследований продемонстрировала диагностическую ценность в диагностике стеатоза

печени [2, 12, 13]. В представленном исследовании впервые была установлена сопоставимая диагностическая эффективность шкалы FINDRISC в отношении выявления фиброза печени в неорганизованной выборке пациентов старше 40 лет ($p=0,1711$ для AUC). При этом оптимальным отрезным значением как для диагностики фиброза, так и для диагностики стеатоза печени являлось количество баллов по шкале FINDRISC > 10 . Следует отметить, что шкала FINDRISC позволяет диагностировать фиброз печени с достаточной высокой чувствительностью и существенно меньшей специфичностью, в то время как при установлении стеатоза, напротив, наблюдалась высокая специфичность при меньшей специфичности.

По разным данным, фиброз печени встречается в неорганизованной общей популяции в менее чем 10% случаев и наблюдается главным образом у пациентов с НАЖБП [23, 24]. В свою очередь, доля пациентов с НАЖБП в зависимости от особенностей выборки участников конкретного исследования, не имеющих значимого фиброза печени (F0), может составлять около 75% [25]. Помимо прочего, это свидетельствует о том, что в отсутствие неалкогольного стеатогепатита кумулятивное бремя кардиометаболических факторов риска в большей степени обуславливает развитие стеатоза печени, но не фиброза. В связи с этим при значениях FINDRISC > 10 баллов высока вероятность выявления стеатоза печени при вероятности выявления фиброза печени равной 20,9%. Напротив, высокая специфичность шкалы FINDRISC в отношении выявления стеатоза печени позволяет при значениях менее 10 баллов с высокой долей вероятности исключить стеатоз печени, и, следовательно, фиброз печени с вероятностью 96,5%.

Широкое использование шкалы FINDRISC в первичном звене здравоохранения имеет целый ряд преимуществ при незначительных временных затратах. Данная шкала валидизирована в различных популяциях и позволяет прогнозировать развитие не только СД 2 типа, но и сердечно-сосудистых заболеваний и НАЖБП [13, 26]. Наличие у пациента суммарного балла по шкале FINDRISC > 10 с высокой долей вероятности свидетельствует о наличии у него НАЖБП и требует дополнительного обследования, в т.ч. для оценки выраженности фиброза печени. В то же время у пациента с установленной НАЖБП и суммой баллов по шкале FINDRISC менее 10 в отсутствие других неблагоприятных факторов дополнительная оценка фиброза печени не является необходимой.

Ограничения исследования

Проведенное исследование имеет ряд ограничений: 1) небольшое количество включенных пациентов; 2) неоднородность выборки, обусловленная достаточно широким диапазоном возраста участников исследования, гетерогенным профилем кардиоваскулярных факторов риска; 3) отсутствие морфологической оценки структуры ткани печени.

Гистологическая оценка ткани печени рассматривается не только как золотой стандарт в оценке гепатофиброза, но также является эффективным инструментом для разграничения пациентов со стеатозом и стеатогепатитом. Тем не менее при проведении клинических исследований использование такого метода, как биопсия печени, сопряжено с рядом ограничений, обусловленных рисками данной

инвазивной манипуляции. Альтернативным, отвечающим требованиям безопасности и валидности методом оценки структуры печени служит ультразвуковая эластометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В выборке пациентов в возрасте 40–60 лет шкала FINDRISC может служить инструментом диагностики фиброза и стеатоза печени. Сумма баллов по шкале FINDRISC >10 позволяла диагностировать фиброз печени (модуль эластичности печени $\geq 5,9$ кПа) с чувствительностью 81,8% и специфичностью 61,8%. Вероятность отсутствия фиброза печени при значениях шкалы FINDRISC <10 составила 96,5%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов на базах: клиники ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России;

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница; ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1».

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

Участие авторов. Кузнецова А.С. — разработка протокола исследования, сбор материала, интерпретация результатов, внесение правок в рукопись; Долгушина А.И. — контроль и координация проведения исследования, внесение правок в рукопись; Селянина А.А. — анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи; Соколова Т.А. — анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи; Олевская Е.Р. — анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи; Генкель В.В. — разработка протокола исследования, сбор материала, интерпретация 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol.* 2009;8:S4-S8. doi: [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31820-4](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31820-4)
- Liang J, Wang Y, Li H, et al. Combination of diabetes risk factors and hepatic steatosis in Chinese: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) Study. *PLoS One.* 2014;9(3):e910101. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091010>
- Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11567-11583. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11567>
- Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 313-319. [Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):313-319 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12758>.
- Шиповская А.А., Дуданова О.П., Ларина Н.А. Сравнительная характеристика клинического течения неалкогольного стеатогепатита у пациентов с нормогликемией и преддиабетом // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* — 2021. — № 1-2. — С. 32. [Shipovskaya AA, Dudanova OP, Larina NA. Sravnitel'naya harakteristika klinicheskogo techeniya nealkogol'nogo steatogepatita u pacientov s normoglikemiej i preddiabetom. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2021;1-2:32 (In Russ.)].
- Dedov I, Shestakova MV, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>
- Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений // *Российский кардиологический журнал.* — 2019. — Т. 24. — №4 — С. 83-91. [Barbarash OL, Voyevoda MI, Galstyan GR, et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(4):83-91 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>
- Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., и др. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение // *Лекарственный вестник.* — 2018. — Т. 12. — №2 — С. 3-13. [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS, et al. Prediabet: osnovnyye prichiny, simptomyy, profilaktika i lechenie. *Lekarstvennyy vestnik.* 2018;12(2):3-13 (In Russ.)].
- Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Предиабет: проблемы и пути решения // *Медицинский совет.* — 2021. — №12. — С. 220-227. [Morgunova TB, Glinkina IV, Fadeev VV. Prediabetes: challenges and opportunities. *Medical Council.* 2021;(12):220-227. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-220-227>
- Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В., и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири // *Сахарный диабет.* — 2016. — Т. 19. — №2 — С. 113-118. [Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):113-118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM200418-10>
- Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2005;2(2):67-72. doi: <https://doi.org/10.3132/dvdr.2005.011>
- Godoi Bernardes Da Silva D, Dias Santos R, Sommer Bittencourt M, et al. Association between the FINDRISC score and the risk of metabolic syndrome and hepatic steatosis. *Eur Heart J.* 2020;41(S2):90-95. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2910>
- Carvalho JA, Barengo NC, Tuomilehto J, et al. The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for hepatic steatosis. *Ann Med.* 2011;43(6):487-494. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.554428>
- Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2708-2715. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x>
- Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6053-6062. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>
- Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В., Шапошникова Н.А., и др. Диагностическая значимость ультразвуковой эластометрии в оценке фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2010. — №5. — С. 10-13. [Lazebnik LB, Vinnitskaya EV, Shaposhnikova NA, et al. Diagnosticheskaya znachimost' ul'trazvukovoy elastometrii v ocenke fibroza pri hronicheskikh diffuznykh zabolevaniyah pecheni. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2010;5:10-13 (In Russ.)].
- Pesaro AE, Bittencourt MS, Franken M, et al. The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC), incident diabetes and low-grade inflammation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171(S2):108558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108558>

18. Fizelova M, Jauhiainen R, Stančáková A, et al. Finnish Diabetes Risk Score Is Associated with Impaired Insulin Secretion and Insulin Sensitivity, Drug-Treated Hypertension and Cardiovascular Disease: A Follow-Up Study of the METSIM Cohort. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166584. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166584>
19. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, et al. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Front Med*. 2021;8(S2):108558. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.615978>
20. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019;70(2):711-724. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30429>
21. Mu W, Cheng X, Liu Y, et al. Potential Nexus of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin Resistance Between Hepatic and Peripheral Tissues. *Front Pharmacol*. 2019;9(S2):108558. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01566>
22. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 412-423. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes and pregnancy. Modern view of the problem. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):412-423. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12234>
23. Nah EH, Cho S, Kim S, et al. Prevalence of liver fibrosis and associated risk factors in the Korean general population: a retrospective cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e046529. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046529>
24. Caballería L, Pera G, Arteaga I, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1138-1145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.048>
25. Park J, Lee EY, Li J, et al. NASH/Liver Fibrosis Prevalence and Incidence of Nonliver Comorbidities among People with NAFLD and Incidence of NAFLD by Metabolic Comorbidities: Lessons from South Korea. *Dig Dis*. 2021;39(6):634-645. doi: <https://doi.org/10.1159/000514953>
26. Musso G. The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) and other non-invasive scores for screening of hepatic steatosis and associated cardiometabolic risk. *Ann Med*. 2011;43(6):413-417. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.579152>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Кузнецова Алла Сергеевна**, к.м.н. [Alla S. Kuznetsova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1136-7284>; Scopus Author ID: 802871; eLibrary SPIN-код: 8397-0087; e-mail: alla.kusnezowa@googlemail.com

Долгушина Анастасия Ильинична, д.м.н. [Anastasia I. Dolgushina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>; Scopus Author ID: 313373; e-mail: dolgushinaai@yandex.ru

Селянина Анна Алексеевна [Anna A. Seljanina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>;

Scopus Author ID: 1040978; eLibrary SPIN: 5225-4861; e-mail: anna-selyanina@mail.ru

Соколова Татьяна Анатольевна, к.м.н. [Tatiana A. Sokolova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0535-492X>;

Scopus Author ID: 772920; eLibrary SPIN-код: 1421-9210; e-mail: sokolik-1977@mail.ru

Олевская Елена Рафаиловна, д.м.н., профессор [Elena R. Olevskaya, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>; Scopus Author ID: 680217; eLibrary SPIN: 7917-4500;

e-mail: endo74@mail.ru

Генкель Вадим Викторович, к.м.н. [Vadim V. Genkel, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>;

Researcher ID O-3838-2018; Scopus Author ID: 822268; eLibrary SPIN: 2519-6100; e-mail: henkel-07@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Селянина А.А., Соколова Т.А., Олевская Е.Р., Генкель В.В. Шкала FINDRISC как инструмент оценки риска фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 252-260. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12832>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsova AS, Dolgushina AI, Selyanina AA, Sokolova TA, Olevskaya ER, Genkel VV. The FINDRISC scale as a risk assessment tool for liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity and metabolism* 2022;19(3):252-260. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12832>

КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМПЗИТНОГО СОСТАВА ТЕЛА



© В.В. Горбань*, О.В. Свистун, Е.В. Горбань

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Обоснование. Решающее значение симпатической и парасимпатической нервной системы в поддержании вегетативного гомеостаза требует определения чувствительных, неинвазивных параметров многомерного амбулаторного мониторинга кардиореспираторной адаптации при различных физиологических и клинических состояниях с учетом функции внешнего дыхания (ФВД), композитного состава тела и вариабельности ритма сердца (ВРС).

Цель. Выявить содружественные изменения показателей ВРС, ФВД и композитного состава тела у лиц молодого возраста в качестве маркеров кардиореспираторной адаптации и реабилитации.

Материалы и методы. На базе Кубанского государственного медицинского университета было проведено одноцентровое интервенционное одномоментное одновыборочное сравнительное неконтролируемое исследование общей группы молодых людей, у которых были определены респираторные показатели и параметры композитного состава тела. У части лиц этой группы дополнительно проведено холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) на коротких интервалах.

Результаты. Из 573 лиц, включенных в исследование, 547 молодых людей (200 юношей и 347 девушек) его завершили. Холтеровское мониторирование ЭКГ проведено у 135 человек (52 юношей и 83 девушек) этой группы. У лиц молодого возраста изменения композитного состава тела с увеличением общей жировой массы, висцерального и туловищного жира связаны со снижениями ФВД (уменьшение индекса Тиффно, максимального полувыдыхаемого потока — МПП), сопровождающимися уменьшением ВРС (по показателю TI), отсутствием усиления автономного контура регуляции (по показателю SDNN), уменьшением парасимпатической активности (по показателю rMSSD) и отсутствием симпатической активации (по показателю SDANN). Положительные сдвиги в виде повышения туловищной мускулатуры, общего количества воды и снижения общего жира сопровождаются увеличением жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за первую секунду и изменением ВРС с симпатической (по показателю LF/HF, SDANN) и парасимпатической активацией (по показателю rMSSD), увеличением ВРС (по показателю TI), а также усилением автономного контура регуляции вегетативной нервной системы (по показателю SDNN).

Заключение. Для точной и быстрой диагностики вегетативного гомеостаза необходим комплексный коррелятивный анализ параметров, характеризующих ВРС на коротких записях, композитный состав тела человека и ФВД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *вариабельность ритма сердца; короткие записи ЭКГ; функция внешнего дыхания; композитный состав тела; молодой возраст.*

CARDIORESPIRATORY RELATIONSHIPS IN YOUNG PEOPLE DEPENDING ON THEIR BODY COMPOSITION

© Vitaly V. Gorban*, Olesya V. Svistun, Elena V. Gorban

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

BACKGROUND: The decisive importance of the sympathetic and parasympathetic nervous system in maintaining vegetative homeostasis requires the determination of sensitive non-invasive parameters of multidimensional outpatient monitoring of cardiorespiratory adaptation under various physiological and clinical conditions, taking into account the function of external respiration (FER), compound body composition and heart rate variability (HRV).

AIM: To identify concomitant changes in HRV, HR and compound body composition in young people as markers of cardiorespiratory adaptation and rehabilitation.

MATERIALS AND METHODS: On the basis of the Kuban State Medical University, a single-centre, interventional, cross-sectional, single-sample, comparative, uncontrolled study of a general group of young people in which respiratory parameters and parameters of the compound body composition were determined. Some individuals in this group additionally underwent Holter monitoring of the electrocardiogram (ECG) at short intervals.

RESULTS: In young people, a change in the compound body composition with an increase in total fat mass, visceral and body fat is associated with a decrease in respiratory function (a decrease in the Tiffno index, a decrease in the maximum middle-expiratory flow — MMEF), manifested by a decrease in HRV (according to the TI indicator), the absence of an increase in the autonomic regulation circuit (according to SDNN indicator), a decrease in parasympathetic activity (in terms of rMSSD) and the absence of sympathetic activation (in terms of SDANN). Positive shifts in the form of an increase in trunk muscles, the total amount of water and a decrease in the total fat mass are accompanied by an increase in lung capacity, forced ex-

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



piratory volume in the first second and a change in HRV with sympathetic (in terms of LF / HF, SDANN) and parasympathetic activation (in terms of rMSSD), an increase in HRV (in terms of TI) and an increase in the autonomic regulation circuit of the vegetative nervous system (in terms of SDNN).

CONCLUSION: Accurate and rapid diagnostics of vegetative homeostasis requires a comprehensive correlative analysis of the parameters characterizing HRV in short recordings, the compound composition of the human body and respiratory function.

KEYWORDS: heart rate variability; short-term electrocardiogram; respiratory functions; compound body composition; young age.

ОБОСНОВАНИЕ

Вариабельность ритма сердца (ВРС) отражает саморегуляторную активность вегетативной нервной системы (ВНС), все функции которой опосредованы антагонизмом симпатической нервной системы (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС). Обе системы имеют решающее значение для регулирования и поддержания гомеостаза [1]. В связи с этим особое значение приобретает поиск чувствительных, неинвазивных, быстрых и экономичных методов многомерного тестирования для улучшения мониторинга кардиореспираторной адаптации при различных физиологических и клинических состояниях [2, 3]. Несмотря на доступность методики мониторинга ЭКГ, практическое применение параметров ВРС в клиническом мониторинге реабилитационного процесса остается ограниченным. Это объясняется тем, что простое явление, связанное с активностью ВНС, не поддается однозначной оценке из-за множества факторов, модифицирующих параметры ВРС, к которым относятся масса тела, композитный состав тела человека [4, 5] и функциональное состояние дыхания [6]. Дополнительной проблемой является подбор оптимальных параметров ВРС для оценки вегетативного гомеостаза в клинических и функциональных состояниях. Интерес к этой области растет, а исследования параметров ВРС на коротких записях в качестве амбулаторного клинического инструмента приобретают в последние годы возрастающее значение [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить содружественные изменения показателей variability ритма сердца (ВРС), функции внешнего дыхания (ФВД) и композитного состава тела у лиц молодого возраста в качестве маркеров кардиореспираторной адаптации и реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в Кубанском государственном медицинском университете на кафедре поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины).

Период исследования: сентябрь 2019–декабрь 2020 гг.

Исследуемые популяции

Изучалась одна популяция.

Критерии включения: возраст от 18 до 26 лет, синусовый ритм, нормальное систолическое и диастолическое артериальное давление (АД).

Критерии исключения: поражения ВНС, инфекционные, сердечно-сосудистые, бронхолегочные, эндокринные и онкологические заболевания, а также беременность.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Использован сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное одномоментное одновыборочное сравнительное.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

В рамках исследования проводились антропометрия, биоимпедансометрия с изучением композитного состава тела человека, электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ на коротких 10-минутных записях, определение показателей ФВД.

Методы

Всем исследуемым проводились анкетирование, антропометрия с вычислением индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес(кг)} / \text{рост(м}^2\text{)}$) и окружности талии (ОТ). Нормативными значениями ИМТ считали 18,5–24,9 кг/м², дефицитом массы тела — ИМТ < 18,5 кг/м², избыточной массой тела — ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ожирением 1-й степени — ИМТ 30,0–34,9 кг/м², ожирением 2-й степени — ИМТ 35,0–39,9 кг/м², ожирением 3-й степени — ИМТ более 40,0 кг/м². Риск развития метаболических нарушений считался умеренным при ОТ 94–102 см у мужчин и 80–88 см у женщин, а высоким — при ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин.

Плечевая тонометрия проводилась автоматическим аппаратом OMRON i-Q142 с соблюдением следующих условий: исключались употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием и табакокурение в течение 30 мин до измерения АД. Измерение АД осуществлялось в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха продлевался до 15–30 мин. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин; при разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. производили одно дополнительное измерение. За регистрируемое значение принимали минимальное из трех измерений композитного состава тела человека. Биоимпедансометром Tanita BC-418 определяли общий жир — ОЖ (FAT), в % и кг, туловищный жир — ТЖ (Trunk FAT), в % и кг, висцеральный жир — ВЖ (VisF) в усл. ед., безжировую

массу тела — БЖМТ (Trunk FFM), в % и кг, туловищную мышечную массу — ТМ (Trunk MM) и общее количество воды в организме — ОКВ (TBW), в % и кг.

Комплексную оценку ФВД (FER) проводили на компьютеризированном спирометре MicroLab (CareFusion). Определяли жизненную емкость легких — ЖЕЛ (EVC), объем форсированного выдоха за 1 с — ОФВ₁ (FEV₁), объем форсированного выдоха за 6 с — ОФВ₆ (FEV₆), форсированную ЖЕЛ — ФЖЕЛ (FVC), индекс Тиффно — ОФВ₁/ФЖЕЛ (FEV₁/FVC), максимальный полувыдыхаемый поток — МПП (MMEF) — средний максимальный поток выдоха, измеренный между 75% и 25% ФЖЕЛ.

Исследование ВРС осуществляли амбулаторно аппаратом мониторинга ЭКГ BTL-08 ECG HOLTER с использованием пакета программ автоматического компьютерного анализа ЭКГ BTL CardioPoint — Holter. Электроды накладывались в 3 модифицированных грудных отведениях V₁, V₂ и V₅. Изучали временные (с 1-го по 5-й) и спектральные (6-й) показатели ВРС: 1) SDNN (мс) — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R; 2) SDANN (мс) — стандартное отклонение средних значений кардиоинтервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам; 3) RMSSD (мс) — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R; 4) pNN50 (%) — доля соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс; 5) TI — триангулярный индекс, интеграл плотности распределения N-N интервалов, отнесенный к максимуму плотности распределения; 6) LF/HF (ед.) — коэффициент симпатовагального баланса, отношение низкочастотного к высокочастотному компоненту спектра.

Статистический анализ

Статистические расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (Statsoft, Inc., США) и Wizard-Statistics (США). Тест Колмогорова–Смирнова использовался для оценки нормальности распределения данных. При нормальном распре-

делении значений в сравниваемых выборках применяли t-критерий Стьюдента с представлением средних значений и стандартной ошибки средних значений (m) с определением 95% доверительного интервала (p<0,05). Коэффициент корреляции Пирсона (r) был рассчитан, чтобы проиллюстрировать взаимосвязи между параметрами композитного состава тела человека, ФВД и ВРС. Пороговая вероятность p<0,05 была принята за уровень значимости для всех статистических тестов. Значения стандартных параметров ВРС сравнивались с показателями ФВД композитного состава тела человека с использованием тестов Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и ANOVA.

Этическая экспертиза

При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинской декларации. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 39 от 13.10.2020 г. Участники исследования подписали информированное согласие и согласие для обработки персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 547 студентов и клинических ординаторов (200 юношей и 347 девушек) в возрасте от 18 до 26 лет (средний возраст 20,0±0,11 года), которые были отнесены к одной из 4 групп: 1-я группа — 89 человек (17 юношей и 72 девушки) с дефицитом массы тела (ИМТ<18,5 кг/м²), 2-я группа — 311 молодых людей (106 юношей и 205 девушек) с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), 3-я группа — 90 человек (45 юношей и 45 девушек) с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²), 4-я группа — 57 (32 юношей и 25 девушек) с ожирением 1-й и 2-й степеней (ИМТ >29,9 кг/м²). Из этой группы были выделены 135 человек (52 юноши и 83 девушки), которым было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ на коротких интервалах. Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных молодых людей

Table 1. General characteristics of the surveyed young people

Показатель	Юноши (n=200)	Девушки (n=347)	P
Возраст, лет (M±m)	20,0±0,16	20,0±0,12	1,000
САД, мм рт. ст. (M±m)	125,0±0,75	110,0±0,55	0,000
ДАД, мм рт. ст. (M±m)	75,0±0,58	72,0±0,45	0,000
Масса, кг (M±m)	78,0±1,22	60,0±0,72	0,000
Рост, см (M±m)	179,0±0,54	166,0±0,31	0,000
ИМТ, кг/м ² (M±m)	24,3±0,36	21,8±0,25	0,000
ИМТ<18,5 кг/м ² (M±m)	17,3±0,22	17,3±0,1	1,000
n, %	17 (8,5)	72 (20,8)	
ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² (M±m)	21,6±0,17	20,8±0,11	0,000
n, %	106 (53)	205(59)	
ИМТ 25–29,9 кг/м ² (M±m)	27,2±0,24	27,3±0,22	0,760
n, %	45(22,5)	45(13)	
ИМТ 30,0–39,9 кг/м ² (M±m)	33,1±0,53	33,4±0,6	0,709
n, %	32(16)	25(7,2)	

Основные результаты исследования

По данным исследования, в общей группе девушки отличались от юношей статистически значимыми меньшими средними значениями роста, ИМТ, величин систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Частоты избыточной массы тела (22,5%) и ожирения (16,0%) у юношей и девушек (13,0 и 7,2%) были примерно одинаковыми ($p > 0,05$) (табл. 1).

Анализ параметров ФВД в зависимости от ИМТ показал, что у молодых людей с дефицитом ИМТ по сравнению с лицами, включенными в группы 2, 3 и 4, регистрировались статистически значимые самые низкие показатели ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_6$, ФЖЕЛ, пиковой скорости выдоха (ПСВ), но более высокий уровень $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. В то же время у пациентов с нормальным ИМТ показатели ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_6$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ имели статистически значимо меньшие величины по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп, а показатели $ОФВ_1$, ПСВ, МПП были одинаковыми (табл. 2).

Уточнение причин выявленных изменений параметров ФВД у лиц с разными значениями ИМТ требует сопоставления респираторных показателей с особенностями композитного состава тела. Изучение показателей ФВД в зависимости от композитного состава тела человека показало, что у мужчин по сравнению с женщинами были более высокие значения ЖЕЛ (t-тест, $p < 0,001$; коэф. ранговой корреляции, $p < 0,001$), $ОФВ_1$ (коэф. ранговой корреляции, $p < 0,001$; тест Манна-Уитни, $p < 0,001$), ФЖЕЛ (коэф. ранговой корреляции, $p < 0,001$; тест Манна-Уитни, $p < 0,001$). Также ЖЕЛ была выше у пациентов с более высокими значениями САД (коэф. корреляции Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p < 0,001$; тест Краскела-Уоллиса, $p < 0,001$), но с меньшей частотой сердечных сокращений (коэф. корреляции Пирсона, $p = 0,022$).

Как показано на рис. 1, статистически значимое более высокое значение ЖЕЛ у молодых людей с более высоким ИМТ сопровождалось меньшим значением ОЖ, но большим содержанием БЖМТ и ТМ. Более того, величина $ОФВ_1$ также была выше у лиц с меньшей массой ОЖ, но с большим содержанием ТМ и с более значительным общим количеством воды в организме. Статистически значимое более низкое значение показателя индекса Тиффно ассоциировалось не только с увеличением массы ОЖ, но и с повышением величины ВЖ (рис. 1).

При этом МПП был статистически более низким при повышении значений массы ОЖ (коэф. корреляции Пирсона, $p = 0,002$), ВЖ (коэф. корреляции Пирсона, $p = 0,002$; ANOVA, $p = 0,005$; тест Краскела-Уоллиса, $p = 0,008$), ТЖ (коэф. корреляции Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p = 0,013$; тест Краскела-Уоллиса, $p = 0,005$) и более высоким МПП при повышении ОКВ в организме (коэф. корреляции Пирсона, $p = 0,002$; тест Краскела-Уоллиса, $p = 0,008$). Следующим этапом нашего исследования было изучение вегетативной регуляции ритма сердца в зависимости от ФВД и композитного состава тела человека.

Дополнительные результаты исследования

При сопоставлении показателей ВРС и ФВД оказалось, что прямая корреляция параметра SDANN с $ОФВ_6$ (коэф. корреляции Пирсона, $p = 0,011$) и с ЖЕЛ (коэф. корреляции Пирсона, $p = 0,005$) указывала на превалирование активности СНС при повышении SDANN. Однако обратная корреляция SDANN со значениями ПСВ (коэф. корреляции Пирсона, $p < 0,001$) не обнаружила повышения симпатической активности при понижении SDANN. Результаты исследования ассоциативной связи параметров ВРС и ФВД,

Таблица 2. Сравнительная характеристика спирометрических параметров молодых людей с различными уровнями ИМТ

Table 2. Comparative characteristics of spirometric parameters of young people with different levels of BMI

Показатель	1-я группа ИМТ < 18,5 кг/м ² n=89	2-я группа ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² n=311	3-я группа ИМТ 25–29,9 кг/м ² n=90	4-я группа ИМТ > 30 кг/м ² n=57
ЖЕЛ, л	3,38±0,08 [°]	3,84±0,057 ^{*#°}	4,34±0,121 [*]	4,57±0,134 [*]
$ОФВ_1$, л	3,23±0,075 [°]	3,59±0,046 ^{*#°}	3,89±0,09 [*]	3,93±0,118 [*]
$ОФВ_1$, %	90,63±1,79 [°]	95,91±0,72 [*]	98,57±1,46 [*]	98,02±2,31 [*]
$ОФВ_6$, л	3,29±0,095 [°]	3,82±0,052 ^{*#°}	4,22±0,12 [*]	4,48±0,132 [*]
ФЖЕЛ, %	82,87±1,45 [°]	88,72±1,08 [°]	92,07±1,8 [*]	96,51±1,64 [*]
ФЖЕЛ, л	3,37±0,082 [°]	3,82±0,052 ^{*#°}	4,27±0,11 [*]	4,48±0,132 [*]
ПСВ, л/мин	397,07±9,3 [°]	432,63±6,4 [*]	474,5±12,5 [*]	461,2±16,7 [*]
ПСВ, %	85,57±1,49 [#]	87,26±0,87 [#]	90,98±1,67 [*]	91,1±2,34 [*]
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %	113,93±0,7 [°]	112,11±0,5 ^{*#°}	108,7±0,85 [*]	105,47±1,2 [*]
МПП, л/с	4,42±0,107	4,95±0,305	4,68±0,129	4,51±0,17
МПП, %	102,17±2,1	103,66±1,5 [°]	99,12±2,53	96,07±3,07

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$. * — $p < 0,002$ от 1-й группы, # — $p < 0,002$ от 3-й группы, ° — $p < 0,002$ от 4-й группы.

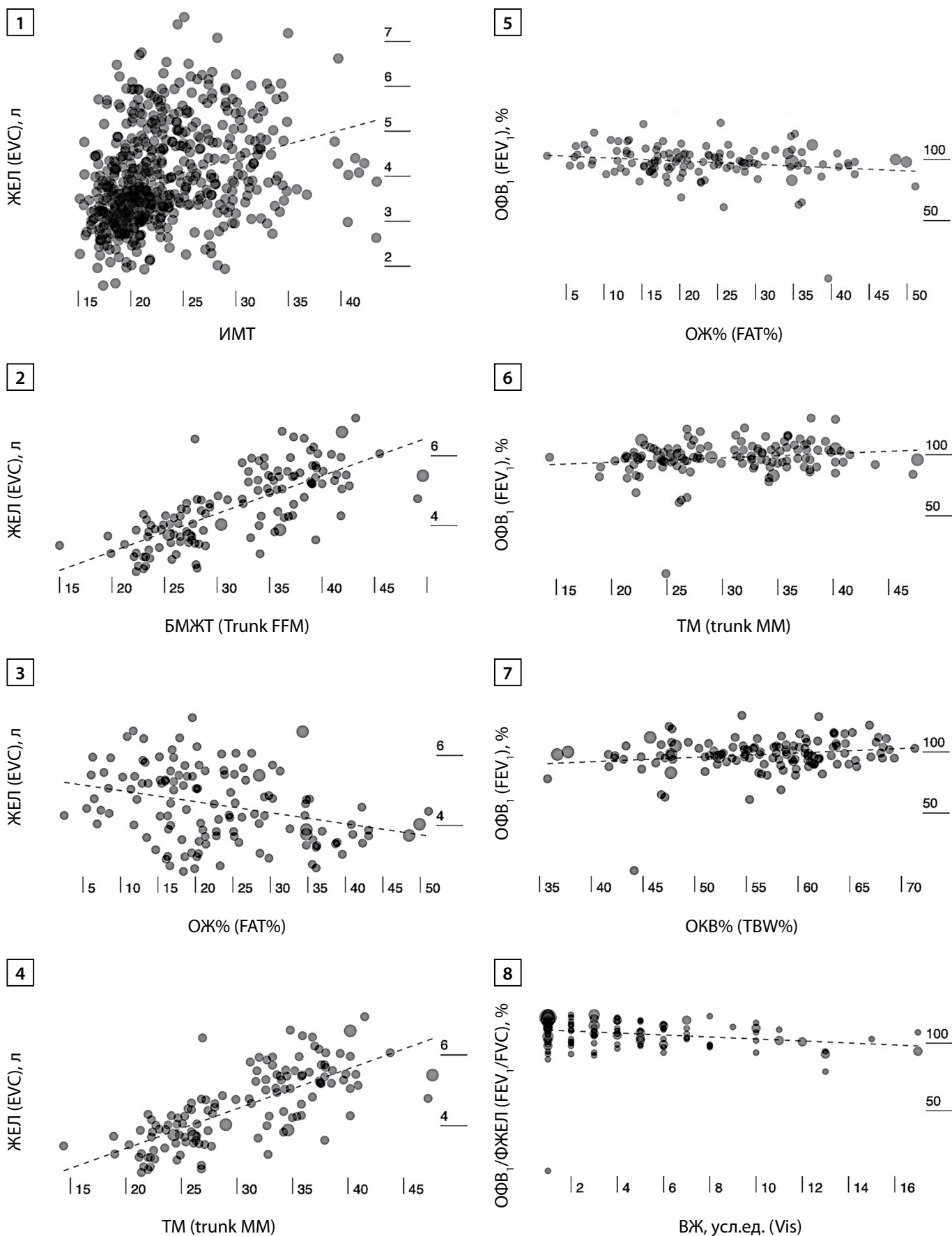


Рисунок 1. Коэффициент корреляции Пирсона между параметрами ФВД и композитным составом тела: 1) ЖЕЛ и ИМТ ($r=0,307$; $p<0,001$); 2) ЖЕЛ и БМЖТ ($r=0,733$; $p<0,001$); 3) ЖЕЛ и ОЖ ($r=-0,239$; $p<0,001$); 4) ЖЕЛ и ТМ ($r=0,733$; $p<0,001$); 5) ОФВ₁ и ОЖ ($r=-0,210$; $p=0,014$); 6) ОФВ₁ и ТМ ($r=0,175$; $p=0,041$); 7) ОФВ₁ и ОКВ ($r=0,206$; $p=0,016$); 8) индекс Тиффно и ВЖ ($r=-0,232$; $p=0,006$).

Figure 1. Pearson's correlation coefficient between parameters of respiratory function and compound body composition: 1) EVC and BMI ($r=0.307$, $p<0.001$); 2) EVC and Trunk FFM ($r=0.733$, $p<0.001$); 3) EVC and FAT ($r=-0.239$, $p<0.001$); 4) EVC and Trunk MM ($r=0.733$, $p<0.001$); 5) FEV₁ and FAT ($r=-0.210$, $p=0.014$); 6) FEV₁ and Trunk MM ($r=0.175$, $p=0.041$); 7) FEV₁ and TBW ($r=0.206$, $p=0.016$); 8) Tiffno index and VisF ($r=-0.232$, $p=0.006$).

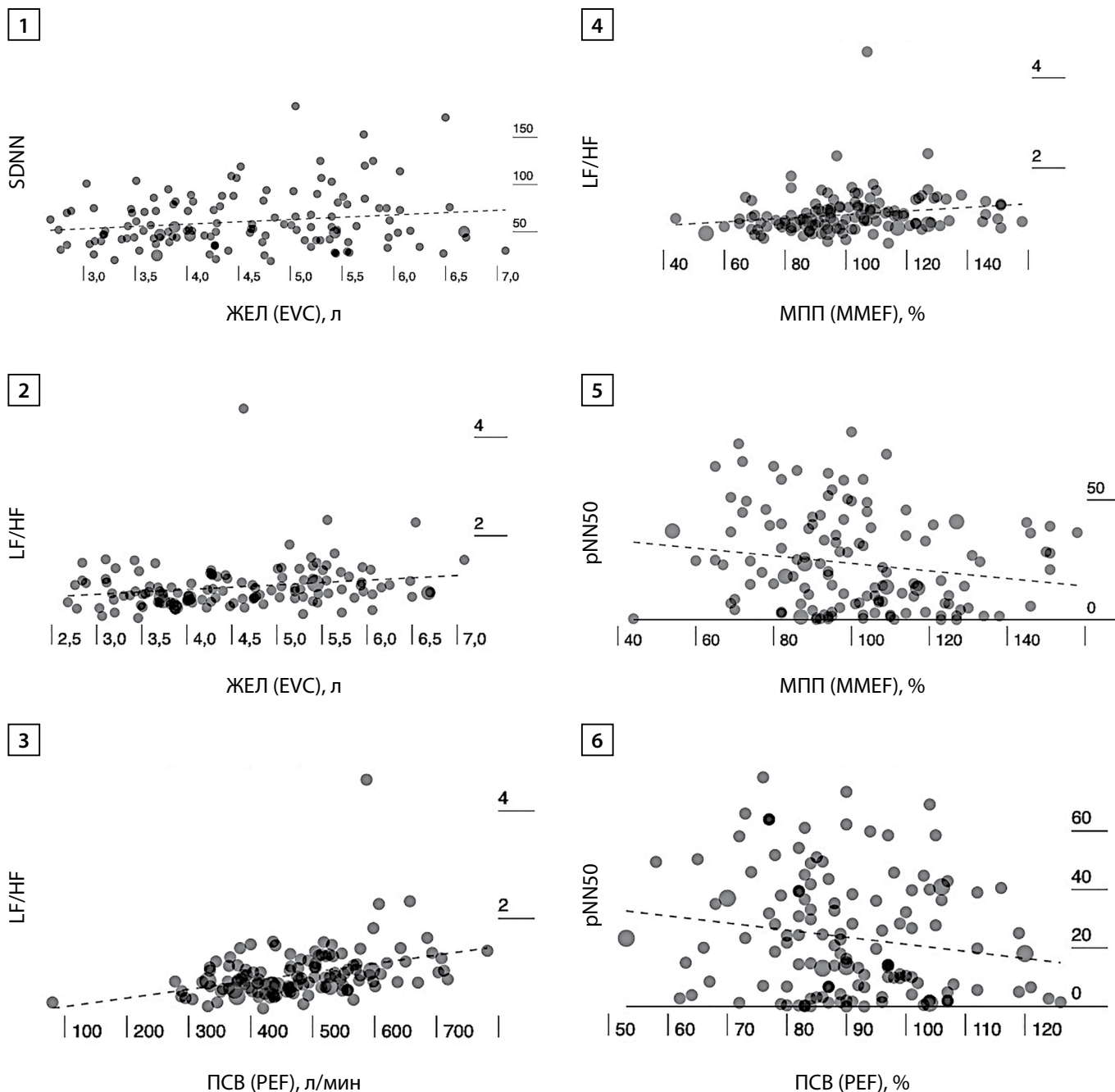


Рисунок 2. Коэффициент корреляции Пирсона между параметрами ВРС и ФВД: 1) SDNN и ЖЕЛ ($r=0,173$; $p=0,046$); 2) LF/HF и ЖЕЛ ($r=0,215$; $p=0,013$); 3) LF/HF и ПСВ ($r=0,381$; $p<0,001$); 4) LF/HF и МПП ($r=0,193$; $p=0,024$); 5) рNN50 и МПП ($r=-0,179$; $p=0,037$); 6) рNN50 и ПСВ ($r=-0,176$; $p=0,040$).

Figure 2. Pearson's correlation coefficient between HRV and FER parameters: 1) SDNN and EVC ($r=0,173$, $p=0,046$); 2) LF/HF and EVC ($r=0,215$, $p=0,013$); 3) LF/HF and PEF ($r=0,381$, $p<0,001$); 4) LF/HF and MMEF ($r=0,193$, $p=0,024$); 5) рNN50 and MMEF ($r=-0,179$, $p=0,037$); 6) рNN50 and PEF ($r=-0,176$, $p=0,040$).

представленные на рисунке 2, отразили усиление автономного контура регуляции ВНС, исходя из прямой связи величин SDNN и ЖЕЛ при увеличении SDNN, а также отсутствие превалирования парасимпатической активности ВНС, исходя из понижения рNN50, по данным обратной связи показателя рNN50 с ПСВ и с МПП. Наоборот, усиление симпатической активности ВНС было продемонстрировано, исходя из положительной корреляции индекса LF/HF со значениями ЖЕЛ, ПСВ, МПП, а также ПСВ (коэф. корреляции Пирсона, $p=0,015$; тест Краскела–Уоллиса, $p=0,037$) при увеличении индекса LF/HF.

При детальном сопоставлении показателей ВРС и параметров, характеризующих композитный состав

тела в общей группе всех обследованных пациентов, была выявлена обратная связь ОЖ с Т1 (коэф. корреляции Пирсона, $p=0,012$; тест Краскела–Уоллиса, $p=0,036$), что отражало уменьшение общей ВРС при увеличении ОЖ. При этом отрицательные корреляции SDNN с ОЖ (коэф. корреляции Пирсона, $p<0,001$; ANOVA, $p=0,006$; тест Краскела–Уоллиса, $p=0,005$) и с ТЖ (коэф. корреляции Пирсона, $p=0,001$; ANOVA, $p=0,028$; тест Краскела–Уоллиса, $p=0,044$) указывали на отсутствие усиления автономного контура регуляции ВНС при повышении SDNN. Наличие прямой связи показателя SDANN со значениями БЖМТ (коэф. корреляции Пирсона, $p=0,007$) и ОТ (коэф. корреляции Пирсона, $p=0,006$) отражало превалирование активности

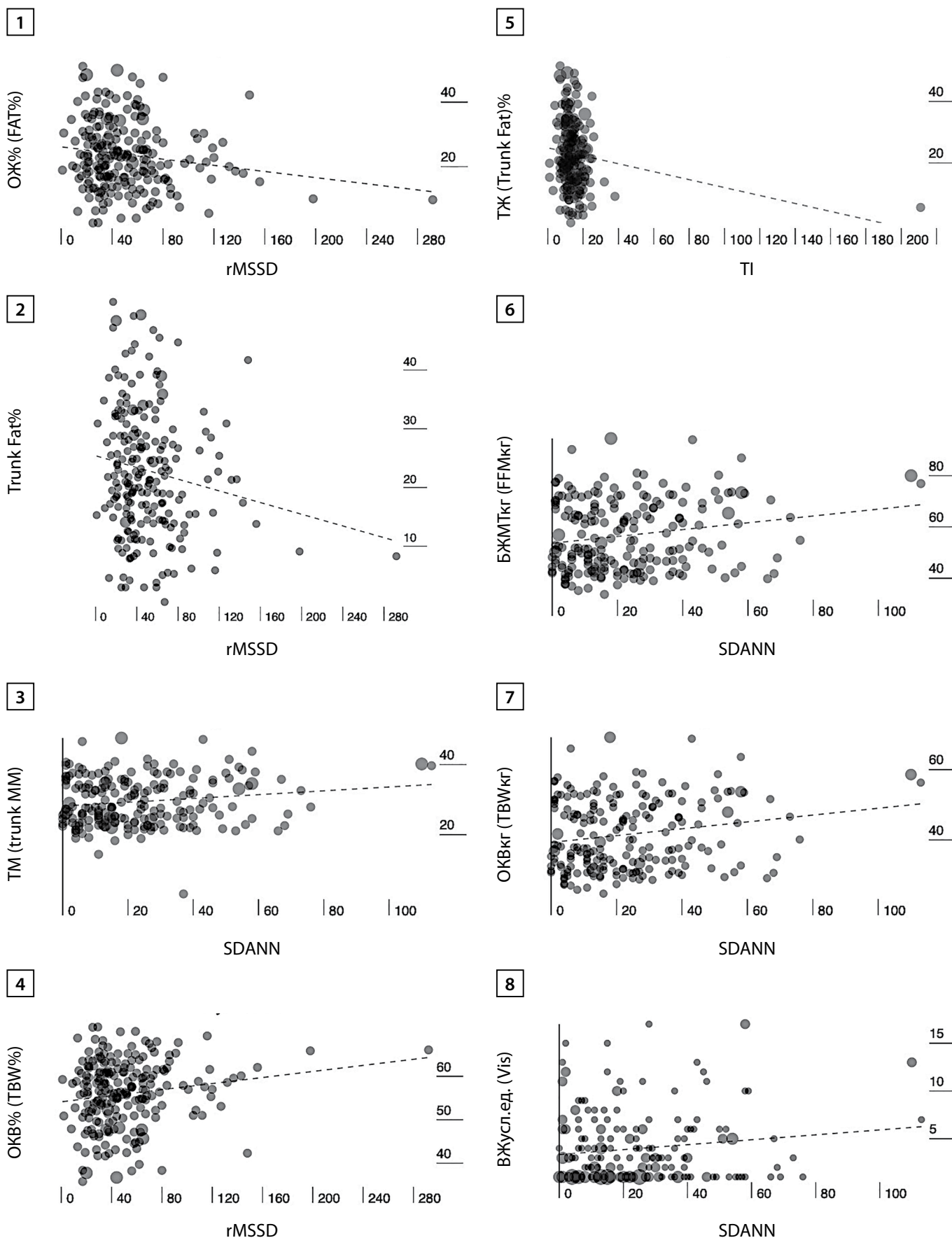


Рисунок 3. Коэффициент корреляции Пирсона между параметрами ВРС и композитным составом тела: 1) ОЖ и rMSSD ($r=-0,154$; $p=0,020$); 2) ТЖ и rMSSD ($r=-0,154$; $p=0,021$); 3) ТМ и SDANN ($r=0,160$; $p=0,017$); 4) ОКВ и rMSSD ($r=0,154$; $p=0,021$); 5) ТЖ и TI ($r=-0,218$; $p=0,014$); 6) БЖМТ и SDANN ($r=0,19$; $p=0,003$); 7) ОКВ и SDANN ($r=0,197$; $p=0,003$); 8) ВЖ и SDANN ($r=0,141$; $p=0,037$).

Figure 3. Pearson's correlation coefficient between HRV parameters and compound body composition: 1) FAT and rMSSD ($r=-0,154$, $p=0,020$); 2) Trunk FAT and rMSSD ($r=-0,154$, $p=0,021$); 3) Trunk MM and SDANN ($r=0,160$, $p=0,017$); 4) TBW and rMSSD ($r=0,154$, $p=0,021$); 5) Trunk FAT and TI ($r=-0,218$, $p=0,014$); 6) Trunk FFM and SDANN ($r=0,19$, $p=0,003$); 7) TBW and SDANN ($r=0,197$, $p=0,003$); 8) VisF and SDANN ($r=0,141$, $p=0,037$).

СНС при увеличении SDANN. В составе БЖМТ необходимо обратить внимание на связь общего количества воды с параметрами ВРС. Так, прямая связь SDNN с ОКВ (коэф. корреляции Пирсона, $r < 0,001$; ANOVA, $p = 0,006$; тест Кра-скела–Уоллиса, $p = 0,007$) указывала на усиление автономного контура регуляции при более высоких показателях ОКВ, а положительная связь ОКВ с Т1 (коэф. корреляции Пирсона, $p = 0,012$) отражала усиление общей ВРС при увеличении Т1. На рисунке 3 отражены статистически значимые корреляции отдельных параметров ВРС и композитного состава тела. Так, обратные связи rMSSD с ОЖ и с ТЖ свидетельствовали об уменьшении активности парасимпатического отдела ВНС при повышении rMSSD. Наоборот, прямая связь rMSSD с ОКВ отражала увеличение парасимпатической активности при более высоких значениях rMSSD. При этом положительные связи параметра SDANN с такими показателями, как ТМ, БЖМТ, ОКВ и ВЖ, отражали превалирование активности СНС при увеличении SDANN. Снижение значения ТЖ при увеличении Т1, дающего интегральную оценку ВРС, указывало на увеличение общей ВРС при более высоких значениях Т1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Данное исследование выполнено в г. Краснодаре, который является типичным для южного Федерального округа крупным индустриальным центром. Набор участников исследования проводился только в ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». Были обследованы молодые люди (юноши и девушки), проживающие в различных районах Краснодарского края. Согласно статистическим данным (половозрастной состав населения Краснодарского края за 2020 год), гендерное соотношение девушки/юноши в возрастной группе 18–26 лет, равное 1,55, сопоставимо с аналогичным показателем нашего исследования, равным 1,7. Вышеизложенное позволяет экстраполировать полученные данные на целевую популяцию.

Сопоставление с другими публикациями

Возраст, показатели ФВД и величина ИМТ позиционируются в качестве потенциальных детерминант, значительно модифицирующих ВРС [6, 8]. Полученные нами корреляции основных параметров ФВД и композитного состава тела человека даже в пределах нормальных значений требуют детального обсуждения. Необходимо отметить, что меньшее содержание ОЖ, но большее количество ТМ сопровождалось более выраженными значениями ЖЕЛ и ОФВ₁, а повышение ОКВ сопрягалось с возрастанием МПП. Наоборот, увеличение ОЖ и ВЖ связано со снижением индекса Тиффно и МПП.

Поскольку существует сложная взаимосвязь между частотой сердечных сокращений и дыханием, учет дыхательной активности необходим для правильной оценки кардиореспираторной вегетативной регуляции [9, 10]. Анализ ВРС и ФВД в общей группе всех обследованных пациентов показал, что прямая корреляция параметра LF/HF и показателей ФВД (ЖЕЛ, МПП, ПСВ), а также SDANN и величин ОФВ₁ и ЖЕЛ отражали активацию СНС при повышении значений LF/HF и SDANN. При этом положительная корреляция SDNN и ЖЕЛ характеризовала усиление авто-

номного контура регуляции ВНС при увеличении SDNN. Параметр SDNN считается золотым стандартом для медицинской стратификации риска заболеваемости даже без учета параметра SDANN [11]. В нашем исследовании обратная корреляция SDANN и ПСВ не подтверждает симпатическую активность при понижении SDANN, а отрицательная корреляция rNN50 с ПСВ и с МПП отражает отсутствие парасимпатического превалирования при меньших значениях rNN50. Наоборот, увеличение парасимпатической активности по величине rNN50 характеризует адекватный тренинг при регулярной физической активности [12], что необходимо учитывать в процессе приобщения населения к здоровому образу жизни [13]. Особенную важность при проведении реабилитации, включая постковидную [14], должно иметь изучение ВРС с учетом ФВД [15].

При детальном анализе состава тела человека в общей группе всех обследованных пациентов было обнаружено, что увеличение ОЖ и ТЖ сопряжено с уменьшением ВРС по данным сниженных значений Т1, отсутствием усиления автономного контура регуляции на основании уменьшения SDNN, а также снижением парасимпатической активности ввиду снижения rMSSD. В ряде работ по изучению ВРС у молодых мужчин также была определена пониженная парасимпатическая активность при избыточной массе тела по сравнению с нормальной по данным rMSSD [16, 17].

Повышение туловищной мышечной массы и ОКВ было сопряжено с превалированием СНС (прямая корреляция SDANN с ТМ и с ОКВ), усилением автономного контура регуляции (прямая корреляция SDNN с ОКВ), усилением ВРС (прямая корреляция Т1 с ОКВ) и увеличением парасимпатической активности (прямая корреляция rMSSD с ОКВ). Уместно отметить, что rMSSD является наиболее подходящим и привлекательным параметром контроля выносливости [18].

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является небольшая выборка пациентов с ожирением 3-й и 4-й степеней. Данные ограничения могут быть преодолены при увеличении объема выборки, что позволит с большей степенью статистической значимости подтвердить отрицательное влияние жировой массы и висцерального жира на ВРС и ФВД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у лиц молодого возраста изменение композитного состава тела с увеличением жировой массы связано со снижением показателей ФВД, связанных с уменьшением ВРС, отсутствием усиления автономного контура регуляции, уменьшением парасимпатической активности и отсутствием симпатической активации. Положительные сдвиги в виде повышения ТМ, ОКВ и снижения ОЖ сопровождаются увеличением ЖЕЛ, ОФВ₁, МПП и изменением ВРС с симпатической и парасимпатической активацией, увеличением общей ВРС и усилением автономного контура регуляции ВНС. Для точной и быстрой диагностики вегетативного гомеостаза необходим комплексный коррелятивный анализ параметров, характеризующих ВРС на коротких записях, композитный состав тела человека и ФВД.

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. Горбань В.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение важных правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Свистун О.В. — получение и анализ данных исследования, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты

работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Горбань Е.В. — создание дизайна исследования и интерпретация результатов, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее 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.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность Ковригиной Ирине Валерьевне, ассистенту кафедры поликлинической терапии с курсом ОБП (семейной медицины) КубГМУ за оказание технической помощи и помощи в переводе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Voss A., Schroeder R., Heitmann A. et al. Short-term heart rate variability—influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118308. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118308>.
- Hoffmann B, Flatt AA, Silva LEV, et al. A pilot study of the reliability and agreement of heart rate, respiratory rate and short-term heart rate variability in elite modern pentathlon athletes. *Diagnostics*. 2020;10(10):833. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100833>
- Giles DA, Draper N. Heart rate variability during exercise: A comparison of artefact correction methods. *J Strength Cond Res*. 2018;32(3):726-735. doi: <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001800>
- 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. 1. — №2. — С. 76-82. [Gorban VV, Menshix VS, Gorban EV. Features of autonomic regulation of heart rate depending on the composition of the body in young people. *South Russ J Ther Pract*. 2021;2(1):76-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-76-82>
- Алексенко С.Н., Горбань В.В., Черноглазов К.С., Горбань Е.В. Маркеры адаптации к физическим нагрузкам у молодых людей приверженных здоровому образу жизни // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2019. — Т. 26. — №1. — С. 28-35. [Alekseenko SN, Gorban VV, Chernoglazov KS, Gorban EV. Markers of Adaptation to Physical Loads in Young People Committed to Healthy Lifestyle. *Kuban Sci Med Bull.* 2019;26(1):28-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-28-35>
- Gaşior JS, Sacha J, Pawłowski M, et al. Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate. *Front Physiol*. 2018;9(1):28-35. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01495>
- Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, et al. Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med*. 2016;46(10):1461-1486. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0484-2>
- Gaşior JS, Sacha J, Jeleń PJ, et al. Heart Rate and Respiratory Rate Influence on Heart Rate Variability Repeatability: Effects of the Correction for the Prevailing Heart Rate. *Front Physiol*. 2016;7(10):1461-1486. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00356>
- Matić Z, Platiša MM, Kalauzi A, Bojić T. Slow 0.1 Hz Breathing and Body Posture Induced Perturbations of RRI and Respiratory Signal Complexity and Cardiorespiratory Coupling. *Front Physiol*. 2020;11(10):1461-1486. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00024>
- Sala R, Malacarne M, Solaro N, et al. A composite autonomic index as unitary metric for heart rate variability: a proof of concept. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(3):241-249. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12730>
- Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Heal*. 2017;5(3):241-249. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Subash S, Sathiyaseelan M, Ramachandran D. Resting heart rate variability in regular yoga practitioners - A cross-sectional study. *Ann Med Physiol*. 2020;4(2):12-17. doi: <https://doi.org/10.23921/amp.2020v4i2.100521>
- Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 33-41. [Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):33-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2452>
- Natarajan A, Su H-W, Heneghan C, et al. Measurement of respiratory rate using wearable devices and applications to COVID-19 detection. *npj Digit Med*. 2021;4(1):136. doi: <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00493-6>
- Liu B, Yan S, Wang X, et al. An improved method to evaluate heart rate variability based on time-variant cardiorespiratory relation. *J Appl Physiol*. 2019;127(2):320-327. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00125.2019>
- Rastovic M, Srdicc-Galicc B, Barak O, et al. Aging, heart rate variability and metabolic impact of obesity. *Acta Clin Croat*. 2019;58(3):430-438. doi: <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.05>
- Ramalingam L, Ramesh R, Kuppan R. Assessment of cardiac sympathovagal activity in overweight young adult males. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016;6(2):101-105. doi: <https://doi.org/10.5455/njppp.2015.5.0111201589>
- da Silva VP, de Oliveira NA, Silveira H, et al. Heart rate variability indexes as a marker of chronic adaptation in athletes: A systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(2):108-118. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12237>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Горбань Виталий Васильевич**, д.м.н. [Vitaly V. Gorban, MD, PhD]; адрес: Россия, 350087, Краснодар, ул. Инициативная, д. 7 [address: 7 Initiative street, 350087, Krasnodar, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>; Researcher ID: AAH-5498-2021; eLibrary SPIN: 6305-6187; Author ID: 300603; e-mail: gorbanvv@mail.ru

Свистун Олеся Владимировна [Olesya V. Svistun, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2765-6328>; eLibrary SPIN: 5088-2575; e-mail: osvistun83@gmail.com

Горбань Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Gorban, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>;
eLibrary SPIN: 4590-0110; e-mail: msgorban@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Горбань В.В., Свистун О.В., Горбань Е.В. Кардиореспираторные взаимосвязи у лиц молодого возраста в зависимости от композитного состава тела // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 261-270. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12829>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gorban VV, Svistun OV, Gorban EV. Cardiorespiratory relationships in people of young age depending on the composite composition of the body. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):261-270. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12829>

АССОЦИАЦИЯ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА RS4646994 ГЕНА ACE С ОЖИРЕНИЕМ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ У МУЖЧИН



© К.И. Мосалев^{1,2*}, С.В. Янковская¹, И.Д. Иванов¹, Б.Б. Пинхасов¹, В.Г. Селятицкая¹

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Обоснование. Ожирение и андрогенный дефицит (АнД) характеризуются схожими нарушениями параметров метаболизма, наличием признаков инсулинорезистентности, метаболического синдрома, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сосудистых осложнений. Эти факты указывают на возможность наличия общих механизмов, определяющих предрасположенность к развитию ожирения и АнД, к которым могут относиться генетические факторы, в частности, полиморфизм rs4646994 гена ACE, который, по последним данным, ассоциирован с риском развития ССЗ, гипертонической болезни и ожирения.

Цель. Изучить ассоциацию носительства полиморфных вариантов локуса rs4646994 гена ACE с особенностями антропометрического и андрогенного статусов у мужчин.

Материалы и методы. В период с апреля 2020 по октябрь 2021 г. были обследованы пациенты мужского пола в возрасте 18–75 лет, планово госпитализированные в терапевтический стационар с коморбидной соматической патологией (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, дорсопатия, вегетососудистая дистония, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, другая соматическая патология). Были проведены антропометрия, исследование содержания гормонов репродуктивной системы в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа, а также генетическое исследование на предмет носительства полиморфных вариантов локуса rs4646994 гена ACE методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим электрофорезом продуктов ПЦР.

Результаты. В исследовании приняло участие 82 пациента. По результатам генетического анализа в группу гомозигот по дикому типу (I/I, Г1) были отнесены 17 человек, в группу гетерозигот (I/D, Г2) — 41 человек, в группу гомозигот по мутантному аллелю (D/D, Г3) — 24 человека. Показатели массы тела, окружностей груди, талии и бедер, величина индекса массы тела у пациентов — носителей аллеля D полиморфизма rs4646994 были статистически значимо выше, чем у гомозигот I/I. Статистически значимыми оказались и различия в гормональном статусе: пациенты из Г1 по сравнению с Г2 и Г3 имели более высокий уровень общего тестостерона; из Г1 по сравнению с Г3 — более высокий уровень свободного тестостерона.

Заключение. Выявлена ассоциация носительства аллеля D полиморфного локуса rs4646994 гена ACE с избыточной массой тела и АнД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; андрогенный дефицит; полиморфизм rs4646994 гена ACE.

ASSOCIATION OF CARRIAGE OF THE RS4646994 POLYMORPHISM OF THE ACE GENE WITH OBESITY AND ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN

© Kirill I. Mosalev^{1,2*}, Svetlana V. Yankovskaya¹, Igor D. Ivanov¹, Boris B. Pinkhasov¹, Vera G. Selyatitskaya¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Obesity and androgen deficiency (AnD) are characterized by similar disturbances in metabolic parameters, the presence of signs of insulin resistance, metabolic syndrome, the risk of developing cardiovascular diseases (CVD) and vascular complications. These facts indicate the possibility of the presence of common mechanisms that determine the predisposition to the development of obesity and AnD, which may include genetic factors, in particular, the rs4646994 polymorphism of the ACE gene, which, according to recent data, is associated with the risk of developing CVD, hypertension, and obesity.

AIM: To study the association of the carriage of polymorphic variants of the rs4646994 locus of the ACE gene with the features of anthropometric and androgenic status in men.

MATERIALS AND METHODS: In the period from April 2020 to October 2021 there were observed male patients aged 18–75 years old, who were hospitalized in a therapeutic hospital because of comorbid somatic pathology (hypertension, coronary heart disease, dorsopathy, vegetative-vascular dystonia, gastroesophageal reflux disease, and others). Anthropometry, a study of the content of hormones of the reproductive system in the blood serum using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), as well as a genetic study for the carriage of polymorphic variants of the rs4646994 locus of the ACE gene by the polymerase chain reaction (PCR) method, followed by electrophoresis of PCR products, were carried out.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: 82 patients took part in research. According to the results of genetic analysis, 17 people were assigned to the group of homozygotes for the wild type (I/I, G1), 41 people were assigned to the group of heterozygotes (I/D, G2), and 41 people were assigned to the group of homozygotes for the mutant allele (D/D, G3) 24 people. Body weight, chest circumference, waist and hips, body mass index in patients carrying the D allele of the rs4646994 polymorphism were statistically significantly higher than in I/I homozygotes. Differences in hormonal status also turned out to be statistically significant: patients from G1 compared with G2 and G3 had higher levels of total testosterone; from G1 compared to G3 — a higher level of free testosterone.

CONCLUSION: An association of the carriage of the D allele of the rs4646994 polymorphic locus of the ACE gene with overweight and ADI was revealed.

KEYWORDS: obesity; androgen deficiency; polymorphism rs4646994 of the ACE gene.

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия ожирения, обусловленная изменением образа жизни населения развитых и развивающихся стран — неадекватным питанием, низкой физической активностью, частыми психоэмоциональными стрессами, депрессией и т.д., вызывает не только рост распространенности хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, сахарный диабет 2 типа (СД2), атеросклероз [1], но и ускорение процессов биологического старения [2]. У мужчин старение ассоциировано с развитием андрогенного дефицита (АнД), обусловленного снижением уровней половых стероидных гормонов — тестостерона и дегидроэпиандростерона в крови [3–5]. Формирование АнД способствует снижению интенсивности анаболических процессов и уменьшению мышечной массы, угнетению сексуальной функции, нарастанию эректильной дисфункции. Выявлена также связь между АнД и инсулинорезистентностью, дислипидемиями, метаболическим синдромом (МС), риском сосудистых осложнений [6, 7]. При ожирении интенсивность процессов формирования возрастного АнД у мужчин дополнительно повышается в связи с конвертацией ароматазой адипоцитов жировой ткани тестостерона в эстрадиол [8]. В свою очередь, формирующийся АнД способствует большему накоплению жировой ткани в организме и усиливает развивающиеся на фоне ожирения метаболические нарушения [9, 10]. Такое сочетание достоверно увеличивает количество обострений хронического заболевания и число госпитализаций [11]. Эти факты указывают на возможность наличия общих механизмов, определяющих предрасположенность к развитию ожирения и АнД. Особенно явно связь этих процессов прослеживается в настоящее время у молодых мужчин с ожирением, у которых снижение уровня тестостерона обнаруживается уже с юношеского возраста в период активного становления репродуктивной системы [11].

В предрасположенности к развитию ожирения у человека важную роль играют генетические факторы. К настоящему времени установлена ассоциация риска развития этого заболевания с генетическими полиморфизмами генов *FTO*, *PPARG*, *FABP2*, *ADRB2*, *ADRB3*, *ACTN3*, *LEP*, *LEPR* и других [12–15]. В этой связи вызывает интерес полиморфизм rs4646994 гена *ACE*, который, по последним данным, ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), гипертонической болезни (ГБ) и ожирения [16]. Полиморфизм rs4646994 гена *ACE* заключается в наличии (вставка, I) или отсутствии (делеция, D) фрагмента из 287 пар оснований в интроне 16 гена *ACE* [17]. Ген *ACE* кодирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который катализирует образование

сильнодействующего сосудосуживающего агента ангиотензина II (АГ II) из гормона ангиотензина I (АГ I). Это ключевой фермент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), регулирующей объем циркулирующей крови и электролитный обмен в жидкостях организма и кровяное давление у людей, играет важнейшую роль в патогенезе ГБ. Сравнительно недавно было показано, что АПФ (напрямую и косвенно через АГ II) участвует в росте и созревании адипоцитов. По имеющимся литературным данным, уровни АПФ в сыворотке у гомозигот D/D (двойная делеция в полиморфизме rs4646994 гена *ACE*) в два раза выше, чем у гомозигот I/I, в то время как гетерозиготные индивидуумы имеют промежуточные уровни АПФ [18, 19]. Отмечается, что лица, имеющие генотип *ACE* D/D, более склонны к ожирению, чем носители генотипов I/I и I/D [20]. Носительство аллеля D в генотипе полиморфного локуса rs4646994 гена *ACE* связано с увеличением активности сывороточного АПФ. Это отягощает течение артериальной гипертонии. В то же время в результате многочисленных одномоментных и когортных исследований подтверждена ассоциация ГБ, АнД и ожирения [21–23]. Помимо этого, доказана ассоциация носительства аллеля D в полиморфном локусе rs4646994 гена *ACE* с более тяжелым течением СД2 и атеросклероза сосудов различных локализаций [21, 24]. В то же время в настоящее время крайне мало известно об ассоциации генетических факторов риска развития ожирения и ССЗ с АнД у мужчин. Актуальность настоящего исследования заключается в поиске генетических факторов (полиморфизма гена *ACE*) развития ожирения и АнД.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ассоциацию носительства полиморфных вариантов локуса rs4646994 гена *ACE* с особенностями андрогенного и антропометрического статусов у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Время исследования. Набор материала продолжался с апреля 2020 г. по октябрь 2021 г.

Изучаемые популяции

Произведено изучение одной популяции мужчин — пациентов терапевтической клиники, проживающих на территории Сибири.

Критерии включения: 1) мужской пол; 2) возраст от 18 до 75 лет; 3) наличие как минимум одного хронического неинфекционного заболевания в анамнезе (ГБ, ишемическая болезнь сердца, дорсопатия, вегетососудистая дистония, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, другая соматическая патология).

Критерии исключения: 1) врожденный Анд; 2) прием андрогенных или антиандрогенных препаратов; 3) вторичное ожирение; 4) СД 1 типа; 5) прием препаратов, влияющих на массу тела (антидепрессанты, нейролептики, аноретики, ингибиторы желудочно-кишечных липаз и др.); 6) хирургическое лечение ожирения в анамнезе; 7) злокачественные новообразования любой локализации на момент включения в исследование; 8) тяжелая органная недостаточность (хроническая сердечная недостаточность IIб–III стадии, хроническая дыхательная недостаточность 2–3-й степени, хроническая болезнь почек 4–5 стадии, хроническая печеночная недостаточность 2–4 стадии); 9) тяжелые инфекционные процессы в активной фазе (туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция); 10) отказ от проведения антропометрии и/или сдачи крови.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка участников исследования сформирована сплошным методом из числа пациентов клиники, удовлетворяющих критериям включения.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное одномоментное одновыборочное неконтролируемое пилотное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Утром натощак (8:00–8:30) проводили антропометрическое обследование, измеряли: рост, массу тела (МТ), окружность груди (ОГ), талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчетным методом определяли индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате (кг/м²). Проводили забор венозной крови из кубитальной вены для оценки гормональных показателей андрогенного статуса и взятие образца буккального эпителия для молекулярно-генетического исследования.

Методы

Критерии соответствия определены на основании паспортных данных при помощи ретроспективного анализа историй болезни участников исследования с учетом результатов рутинных общеклинических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Коморбиднуюотягощенность оценивали путем ретроспективного анализа истории болезни с расчетом индекса коморбидности по шкале CIRS.

На основании ИМТ выделяли нормальную (18,0–24,9 кг/м²), избыточную (25,0–29,9 кг/м²) МТ и ожирение ($\geq 30,0$ кг/м²).

Гормональные показатели андрогенного статуса определяли иммуноферментным методом с использованием отечественных и зарубежных реактивов на микропланшетном иммуноферментном анализаторе «Immunochem-2100» (НТИ, США). В сыворотке крови определяли содержание общего тестостерона (Тобщ., ре-

ференсный интервал 12,1–38,3 нмоль/л); секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ, референсный интервал 12,4–78,4 нмоль/л); дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С, референсный интервал 2,71–11,4 мкмоль/л); эстрадиола (Е2, референсный интервал 30,1–68,4 пг/мл); лютеинизирующего гормона (ЛГ, референсный интервал 0,8–8,4 мМЕ/мл). Определение свободного тестостерона (Тсв., референсный интервал $\geq 0,243$ нмоль/л) производили расчетным методом с использованием калькулятора на сайте ISSAM (www.issam.ch). Частоту встречаемости Анд учитывали по критериям Тобщ. $\leq 12,0$ нмоль/л, Тсв. $< 0,243$ нмоль/л и ДГЭА-С $< 2,71$ мкмоль/л; гиперэстрогении (ГЭ) — по критерию Е2 $> 68,4$ пг/мл.

Для оценки генетических особенностей пациентов проводили молекулярно-генетическое исследование с определением наличия полиморфизма rs4646994 гена ACE. Образцы буккального эпителия исследовали не позднее 14 дней с момента забора материала, образцы сывороток крови — одномоментно после завершения сбора всего биологического материала. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия с использованием коммерческого набора «РеалБест ДНК-экспресс» (Россия). Выявление носительства полиморфизма rs4646994 гена ACE проведено при помощи аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green с последующим электрофорезом продуктов ПЦР в полиакриламидном геле.

Структура олигонуклеотидов, использованных для проведения ПЦР:

F — 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3';

R — 5'-ATGTGGCCATCACATTCGTCAAGAT-3'.

Наличие D- и I-аллелей распознавали по выявлению на электрофореграмме ДНК продуктов ПЦР размером 190 и 490 пар оснований соответственно (рис. 1).

Анализ в подгруппах

На основании носительства полиморфизма rs4646994 гена ACE были выделены следующие группы (Г) пациентов: Г1 — гомозиготы по дикому типу (I/I), Г2 — гетерозиготы (I/D), Г3 — гомозиготы по мутантному аллелю (D/D).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: предварительно не рассчитывали.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка данных проведена с использованием программ Excel 2013 (Microsoft, США) и Statistica 10 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения выборки был использован критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, который указал на отличное от нормального распределение большинства изученных параметров. Количественные характеристики представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей — Me [Q₁; Q₃], в также абсолютного (n) и относительного числа случаев (%). Парное сравнение двух независимых групп по количественным признакам проведено с использованием критерия Манна–Уитни, при сравнении 3 независимых групп вводили поправку Бонферрони на множественное сравнение. Сравнение независимых групп по качественным признакам проведено при помощи метода χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Силу ассоциации носительства определенных аллельных вариантов с фенотипическими

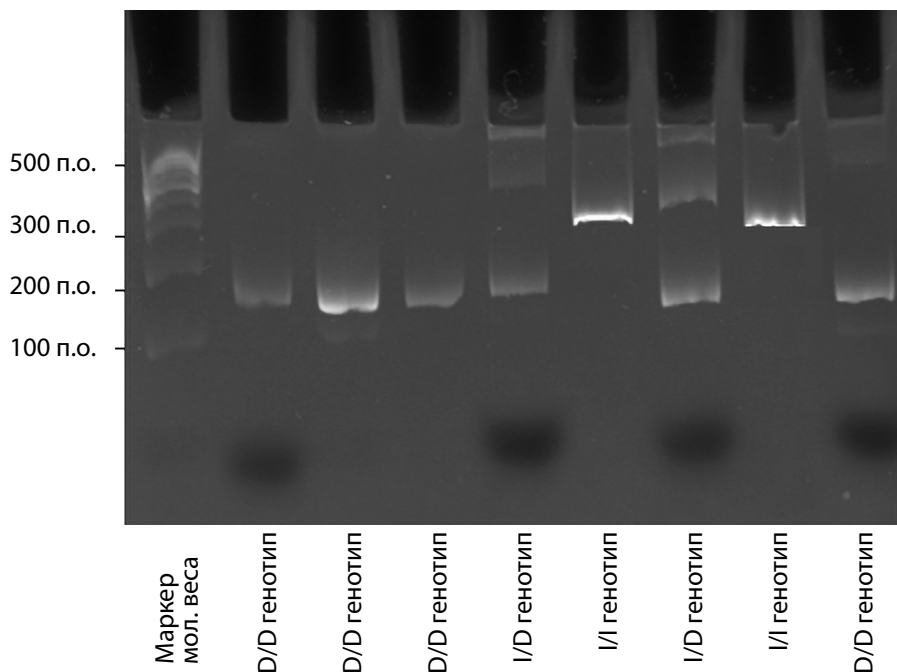


Рисунок 1. Электрофорез продуктов ПЦР.

Figure 1. Electrophoresis of PCR products

проявлениями оценивали с использованием корреляционного анализа и расчета коэффициента корреляции Спирмена r . За критический уровень значимости было принято $p < 0,05$; при множественном сравнении — $p < 0,017$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №23 от 9.12.2021) Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины. Все пациенты перед включением в исследование были ознакомлены с целью, задачами и ходом исследования и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 82 пациента. Средний возраст обследованных мужчин в выборке составил 54 [45; 60] года. Суммарный уровень коморбидной отягощенности по шкале CIRS составил 9,0 [6,0; 10,0] балла, а в группах 1, 2 и 3 — 8,0 [5,0; 10,0], 8,0 [5,0; 10,0] и 9,0 [6,5; 11,0] балла соответственно и не различался между выделенными группами ($p_{1-2} = 0,932$; $p_{1-3} = 0,523$; $p_{2-3} = 0,360$). Доля пациентов с избыточной МТ и ожирением в общей выборке составила 39,5 и 48,2% соответственно. Процент АНД по критериям Тобщ., Тсв. и ДГЭА-С составил 40,0, 48,9 и 96% соответственно; ГЭ — 26,5%. По результатам генетического исследования в группу 1 (I/I, Г1) были включены 17 пациентов, в группу 2 (I/D, Г2) — 41 человек, в группу 3 (D/D, Г3) — 24 человека. У обследованных нами пациентов частота встречаемости варианта I/I локуса rs4646994 гена ACE составила 20,7% общего числа мужчин, варианта I/D — 50,0%, а варианта D/D — 29,3%.

В выделенных группах пациентов обнаружены отличия в антропометрическом статусе. Величины показателей массы тела пациентов, ОГ, ОТ, ОБ из Г2 и Г3 достоверно выше, чем из Г1 (табл. 1). Соответственно этому

наблюдались и статистически значимые различия в значениях ИМТ между Г1 и Г3, Г1 и Г2. В прямой зависимости от числа D-аллелей в генотипе доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением нарастала от 64,7% в Г1, 90,3% в Г2 до 100% в Г3 (рис. 2).

Данные сведения подтверждаются статистически значимыми высокими (более 0,300) положительными значениями величин коэффициентов корреляции между носительством аллеля D локуса rs4646994 и повышенными значениями ИМТ, а также остальных антропометрических характеристик (табл. 2).

При анализе гормональных характеристик андрогенного статуса у обследованных мужчин было отмечено, что пациенты из Г1 по сравнению с Г3 имеют статистически значимо более высокие уровни как общего, так и свободного тестостерона (табл. 1). Доля пациентов со сниженным уровнем Тобщ. увеличивается соответственно количеству аллелей D в генотипе: 12,5% в Г1, 33,3% в Г2 и 66,7% в Г3 (рис. 3).

Доля пациентов со сниженным уровнем Тсв. также увеличивается соответственно количеству аллелей D в генотипе: 25,0% в Г1, 37,0% в Г2 и 85,7% в Г3 (рис. 4). Данные сведения подтверждаются отрицательными величинами коэффициентов корреляции между носительством аллеля D локуса rs4646994 и уровнем Тсв. сыворотки (табл. 2).

Сведения о влиянии носительства аллеля D на уровень СССГ противоречивы: с одной стороны, обнаружены статистически значимо более высокие уровни СССГ в Г1 (медиана 48,7 нмоль/л) по сравнению с Г2 (медиана 29,18 нмоль/л), с другой стороны — различия между Г1 и Г3 статистически незначимы. Однако при этом выявлена достоверная обратная корреляционная связь между носительством аллеля D в исследуемом локусе и уровнем СССГ. Ввиду этого утверждение об однозначном влиянии носительства аллеля D на уровень СССГ сыворотки затруднительно.

Таблица 1. Клинико-антропометрическая и гормональная характеристика обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах (Me [Q_i; Q_n])**Table 1.** Clinical, anthropometric and hormonal characteristics of the examined male patients in the selected groups (Me [Q_i; Q_n])

Параметр	Группа 1 (I/I) n=17	Группа 2 (I/D) n=41	Группа 3 (D/D) n=24	P		
				Г1/Г3	Г1/Г2	Г2/Г3
Возраст, лет	57 [38; 61]	54 [45; 59]	53 [43,5; 60]	0,989	0,573	0,520
Рост, см	175 [170,5; 180]	175 [172; 182]	176 [173; 182,3]	0,475	0,516	0,961
МТ, кг	79,3 [70,2; 94,3]	91,6 [84,2; 103,6]	96,2 [85,5; 117,6]	0,003	0,006	0,367
ОГ, см	101 [99; 111]	112 [105; 117]	112,5 [108; 118,8]	0,001	0,003	0,310
ОТ, см	94 [85,5; 105]	105 [97; 109,5]	105,3 [98,3; 118,5]	0,003	0,018	0,269
ОБ, см	101 [97,5; 106,5]	106,5 [104,5; 113]	109,5 [103,3; 120]	0,006	0,015	0,484
ИМТ, кг/м ²	26,42 [24,5; 29,7]	30,66 [27,1; 33,1]	31,25 [27,1; 38,7]	0,004	0,009	0,327
Тобщ, нмоль/л	17,6 [15,1; 23,3]	12,3 [8,4; 20,7]	9,6 [8,0; 12,6]	0,003	0,016	0,208
СССГ, нмоль/л	48,7 [34,24; 55,92]	29,18 [22,35; 34,35]	37,18 [22,12; 41,65]	0,142	0,008	0,145
Тсв, нмоль/л	0,306 [0,246; 0,344]	0,273 [0,203; 0,35]	0,200 [0,186; 0,238]	0,005	0,421	0,038
ДГЭА-С, мкмоль/л	1,92 [0,83; 2,12]	1,19 [0,79; 2,04]	1,19 [0,76; 1,4]	0,183	0,753	0,296
Е2, пг/мл	52,5 [47,4; 66,7]	53,7 [38,5; 64,5]	70,9 [54,6; 80]	0,207	0,875	0,145
ЛГ, мМЕ/мл	6,5 [4,9; 7,4]	5,7 [3,8; 6,9]	6,8 [4,4; 7,8]	1,000	0,316	0,372

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые уровни достоверности; МТ — масса тела, ОГ — окружность груди, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ИМТ — индекс массы тела, Тобщ — общий тестостерон, СССР — секс-стероид-связывающий глобулин, Тсв — свободный тестостерон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат, Е2 — эстрадиол, ЛГ — лютеинизирующий гормон.

Таблица 2. Величины коэффициентов корреляции Спирмена между носительством мутантного аллеля D полиморфизма rs4646994 гена ACE и изученными антропометрическими и гормональными показателями**Table 2.** Values of the Spearman correlation coefficients between the carriage of the mutant allele D of the rs4646994 polymorphism of the ACE gene and the studied anthropometric and hormonal parameters

Параметр	rs4646994 гена ACE	
	r	p
Рост, см	0,084	0,453
МТ, кг	0,351	0,001
ОГ, см	0,382	0,0003
ОТ, см	0,320	0,003
ОБ, см	0,315	0,004
ИМТ, кг/м ²	0,335	0,002
Тобщ, нмоль/л	-0,408	0,003
СССГ, нмоль/л	-0,353	0,013
Тсв, нмоль/л	-0,246	0,088
ДГЭА-С, мкмоль/л	-0,111	0,447
Е2, пг/мл	0,054	0,714
ЛГ, мМЕ/мл	-0,098	0,497
Анд по критерию Тобщ	0,245	0,086
Анд по критерию Тсв	0,212	0,144
Анд по критерию ДГЭА-С	0,105	0,471
ГЭ	0,037	0,803

Примечание: полу жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи.

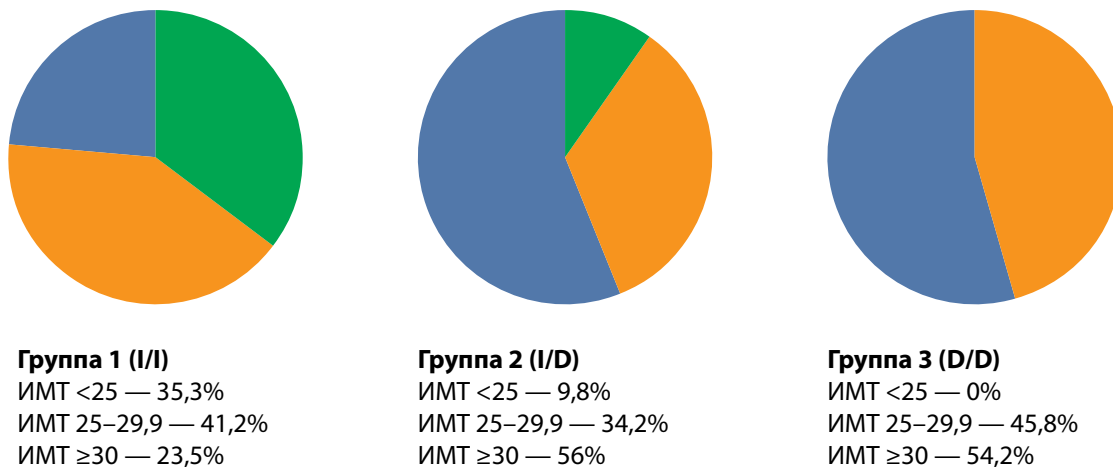


Рисунок 2. Соотношение пациентов с нормальной (ИМТ<25, зеленый цвет), избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9; оранжевый цвет) и ожирением (ИМТ≥30, синий цвет) в зависимости от варианта локуса rs4646994 гена ACE.

Figure 2. The ratio of patients with normal (BMI<25, green), overweight (BMI 25–29.9; orange) and obese (BMI>30, blue) depending on the variant of the rs4646994 locus of the ACE gene.

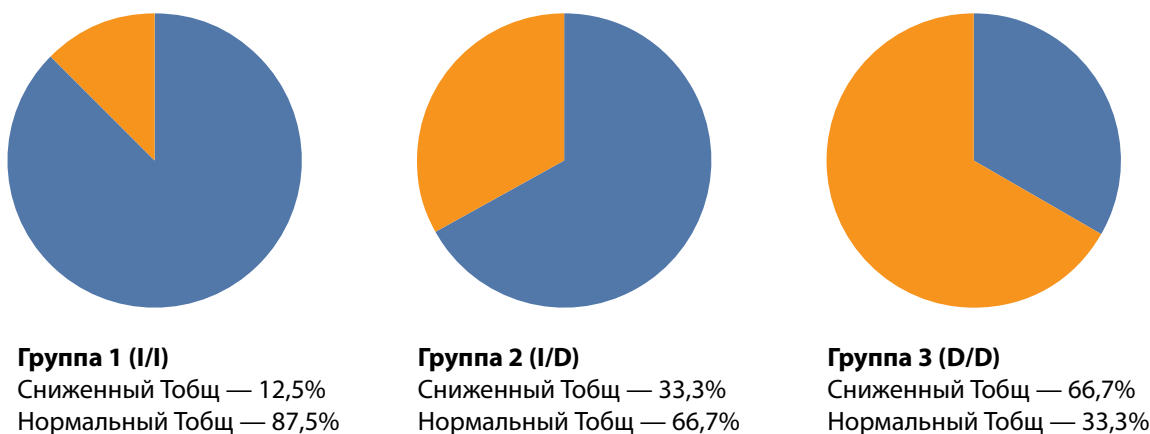


Рисунок 3. Соотношение пациентов с нормальным и пониженным содержанием общего тестостерона сыворотки в зависимости от варианта локуса rs4646994 гена ACE (оранжевый цвет — сниженное содержание общего тестостерона, синий — нормальное содержание гормона в сыворотке).

Figure 3. The ratio of patients with normal and low levels of total testosterone in serum, depending on the variant of the rs4646994 locus of the ACE gene (orange color — reduced levels of total testosterone, blue — normal levels of the hormone in serum).

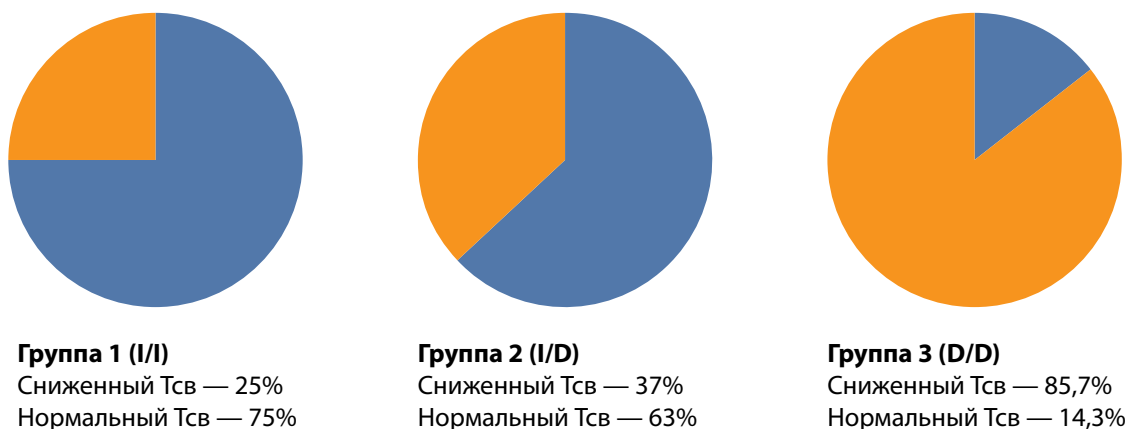


Рисунок 4. Соотношение пациентов с нормальным и пониженным содержанием свободного тестостерона сыворотки в зависимости от варианта локуса rs4646994 гена ACE (оранжевый цвет — сниженное содержание свободного тестостерона, синий — нормальное содержание гормона в сыворотке).

Figure 4. The ratio of patients with normal and low levels of free testosterone in serum, depending on the variant of the rs4646994 locus of the ACE gene (orange color — reduced levels of free testosterone, blue — normal levels of the hormone in serum).

Статистически значимых различий между группами в концентрациях ДГЭА-С, ЛГ и Е2 в сыворотке не получено. Достоверных корреляционных связей с другими изученными параметрами не обнаружено (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки ограничена малой численностью обследованных пациентов и одноцентровым дизайном исследования. Поэтому полученные данные могут быть интерпретированы с осторожностью и требуют подтверждения путем увеличения объема выборки за счет пациентов различных клиник г. Новосибирска с включением малых этнических групп, проживающих на территории Сибири, а также изучения роли других полиморфизмов гена *ACE*.

Сопоставление с другими публикациями

Полученные результаты аналогичны данным других авторов. Так, в работе [24] показано, что у здоровых лиц частота вариантов I/I, I/D и D/D составляла 15,9, 54,3 и 29,8% соответственно, при этом распределение вариантов I/D гена *ACE* у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) по сравнению с отсутствием ОСН показало одинаковую частоту указанных вариантов, и только у пациентов с ОСН, но со сниженной фракцией выброса, чаще выявлялся полиморфизм D/D гена *ACE*. Установлено, что в общей выборке лиц сибирской популяции частота генотипов I/D полиморфизма гена *ACE* составила 24,5% для гомозиготного генотипа II, для гетерозиготного генотипа ID — 53,1 и 22,4% для генотипа DD [25]. Это приблизительно соответствует полученному нами распределению: 17 человек (20,8% общей выборки) в группе гомозигот I/I, 41 человек (50% общей выборки) в группе гетерозигот I/D, 24 человека (29,2% общей выборки) в группе гомозигот D/D.

В работе [17] было показано, что среди здоровых лиц вариант D/D ассоциирован с более высоким артериальным давлением и большей величиной относительной массы жира, а вариант I/I локуса rs4646994 гена *ACE* ассоциирован с более низким кардиометаболическим риском. Авторы также показали, что существует половой диморфизм во влиянии полиморфизма гена *ACE* I/D на окисление жиров. На ассоциацию носительства аллеля D с ожирением указывается в отечественных [26] и зарубежных работах [21, 27]. Так, в работе Мулеровой Т.А. приводится соотношение количества пациентов с метаболическим синдромом согласно генотипу *ACE*: у пациентов с генотипом I/I — 23,4%, у пациентов с генотипом I/D — 51,1%, с генотипом D/D — 25,5% [26]. В современной литературе нет упоминания о влиянии полиморфизма локуса rs4646994 на андрогенный статус у мужчин. Однако данную гипотезу косвенно подтверждает то, что носительство варианта D/D связано с повышением уровня АПФ сыворотки [19], а также сведения о взаимосвязи Анд и гиперактивации РААС (в частности АПФ) [28].

Согласно исследованию [29], в котором анализировалось влияние полиморфизмов повторов CAG и GGN гена рецептора андрогенов на окисление жиров, указанный половой диморфизм можно объяснить гормональными различиями между мужчинами и женщинами. В контексте с этими сведениями находятся результаты наших

исследований о том, что имеется ассоциация аллеля D полиморфного локуса rs4646994 гена *ACE* с избыточной массой тела и Анд. Андрогены, участвующие в эндокринной регуляции сперматогенеза, необходимы для половой дифференцировки и мужского гаметогенеза, при этом биологическая функция андрогенов (в частности, тестостерона) зависит от андрогенного рецептора, кодируемого соответствующим геном, который содержит полиморфные тринуклеотидные повторы CAG, кодирующие полиглутаминовый участок в первом экзоне гена [30]. Имеются сведения, что полиморфизм повторов CAG связан с раком предстательной железы и мужским бесплодием. Однако мы не нашли сведений об ассоциации этого полиморфизма с избыточной МТ и ожирением.

Обсуждение основного результата исследования

У носителей полиморфизма D/D гена *ACE* повышена продукция АПФ, что приводит к увеличению уровня ангиотензина II и усугублению течения ГБ. В свою очередь, увеличение МТ за счет жирового компонента для его адекватного кровоснабжения требует увеличения объема циркулирующей крови и повышенного артериального давления. На этом фоне повышение периферического сосудистого сопротивления сопровождается гипоксией тканей, которая инициирует процессы фибро- и адипогенеза, хронического воспаления, ассоциированного с выработкой провоспалительных цитокинов, замыкая порочный круг [31]. Приведенное выше описание может частично объяснить предрасположенность к накоплению избыточной МТ у носителей полиморфного варианта D/D гена *ACE*.

Статистически значимые различия в антропометрическом и гормональном статусах между Г1, с одной стороны, Г2 и Г3 — с другой стороны, а также результаты корреляционного анализа свидетельствуют об однонаправленной ассоциации аллеля D полиморфизма rs4646994 гена *ACE* с повышенным риском Анд и избыточной МТ. Однако при этом отличий между группами Г2 и Г3 не было обнаружено, следовательно, предполагать большую выраженность Анд и избыточной МТ у носителей генотипа D/D по сравнению с носителями генотипа I/D не представляется возможным (см. табл. 1). Схожие результаты получили авторы в исследовании влияния носительства полиморфных вариантов локуса rs4646994 гена *ACE* на тяжесть течения атеросклероза сосудов у пациентов с СД2: разница частот встречаемости дислипидемии у пациентов-носителей генотипа D/D и I/D была статистически незначимой [32]. Можно предположить, что для неблагоприятных фенотипических проявлений в виде Анд, ССЗ, ожирения важно присутствие хотя бы одного аллеля D в локусе rs4646994 гена *ACE*, а увеличение их числа не имеет «накопительного» эффекта.

Клиническая значимость результатов

Полученные нами результаты подтверждают, что полиморфизм I/D гена *ACE* может влиять на предрасположенность к избыточной МТ, ожирению и Анд. При этом следует помнить, что генетика не полностью определяет фенотип людей, поскольку факторы окружающей среды играют в этом крайне важную роль. Особенно это касается ожирения, в развитии которого такие социальные факторы, как избыточное неадекватное энергетическим затратам питание и низкая физическая активность, имеют во многом определяющее значение [1].

Ограничения исследования

В данной работе представлена зависимость антропометрических показателей от генетического полиморфизма. Однако ожирение и андрогенный статус зависят и от таких факторов, как образ жизни, характер питания, приверженность к лечению сопутствующей соматической патологии, не учтенных в этом исследовании.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется анализ взаимосвязи андрогенного и антропометрического статусов, а также зависимости качества жизни мужчин от полиморфных вариантов других генов, продукты которых участвуют в обмене веществ и поддержании гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство аллеля D полиморфизма rs4646994 гена ACE ассоциировано со сниженными уровнями общего и свободного тестостерона сыворотки, а также предрасполагает к накоплению избыточной МТ и ожирению. Механизмы данного влияния не вполне понятны. Не исключено, что появление у пациента ожирения приводит к стимуляции РААС, а носительство неблагоприятно-

го аллеля D гена ACE лишь усиливает образование АГ II из АГ I. При этом возможность связи количества аллелей D в локусе гена ACE (1 или 2) с выраженностью АНД и избытком МТ требует проведения дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

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

Участие авторов. Мосалев К.И. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Янковская С.В. — концепция исследования, анализ данных, написание статьи; Иванов И.Д. — получение и анализ данных, написание статьи; Пинхасов Б.Б. — дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Селятицкая В.Г. — концепция и дизайн исследования, 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

- Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Heal*. 2018;3(10):e490-e497. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30139-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30139-7)
- Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A. Obesity May Accelerate the Aging Process. *Front Endocrinol*. 2019;10(10):e490-e497. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00266>
- Васильева О.В., Селятицкая В.Г. Связь ожирения с уровнем тестостерона, признаками тревоги, депрессии и ускоренного старения у мужчин // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2018. — Т. 38. — №1. — С. 81-86. [Vasilyeva OV, Selyatitskaya VG. Corellation between obesity and testosterone levels, signs of anxiety, depression and accelerated aging in men. *Siberian scientific medical journal*. 2018;38(1):81-86 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180113>
- Селятицкая В.Г., Епанчинцева Е.А., Новикова Е.Г., и др. Гормональная характеристика андрогенного статуса у мужчин разных возрастных групп // *Успехи геронтологии*. — 2018. — Т. 32. — №5. — С. 737-742. [Selyatitskaya VG, Epanchintseva EA, Novikova EG, et al. Hormonal characteristics of androgenic status in men of different age groups. *Advances in gerontology*. 2018;32(5):737-742. (In Russ.)].
- Сихымбаев М.Д., Оспанова Д.А., Гржибовский А.М. Влияние процессов старения на репродуктивную функцию у мужчин // *Science & Healthcare*. — 2021. — Т. 23. — №2. — С. 58-65. [Sikhymbaev M.D., Ospanova D.A., Grzhibovskiy A.M. Influence of aging processes on reproductive function in men. *Science & Healthcare*. 2021;23(2):58-65. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.2.006>
- Goodale T, Sadhu A, Petak S, Robbins R. Testosterone and the Heart. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):68-72. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-68>
- Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Бутов А.О. Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин // *Экспериментальная и клиническая урология*. — 2017. — №3. — С. 64-69. [Efremov EA, Shehovtsov SU, Butov AO. A modern view on the physiological effects of testosterone in men. *Experimental and clinical urology*. 2017;3:64-69. (In Russ.)].
- Yuxin L, Chen L, Xiaoxia L, et al. Research Progress on the Relationship between Obesity-Inflammation-Aromatase Axis and Male Infertility. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021(2):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6612796>
- Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, et al. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*. 2021;192(2):114723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114723>
- Гусова З.Р., Дзантиева Е.О. Роль висцерального ожирения и дефицита тестостерона в формировании метаболических нарушений у мужчин // *Вестник урологии*. — 2019. — Т. 7. — №3. — С. 14-22. [Gusova ZR, Dzantieva EO. Importance of visceral obesity and testosterone deficiency in the formation of metabolic disorders in men. *Urology Herald*. 2019;7(3):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-14-22>
- Бабенко А.Ю. Возрастной дефицит андрогенов — на пике противоречий // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2019. — Т. 10. — №2. — С. 92-95. [Babenko AYU. Age-related androgen deficiency — at the peak of controversy. *RMJ. Medical Review*. 2019;10(2):92-95. (In Russ.)].
- Mushannan T, Cortez P, Stanford FC, Singhal V. Obesity and hypogonadism—a narrative review highlighting the need for high-quality data in adolescents. *Children*. 2019;6(5):63. doi: <https://doi.org/10.3390/children605063>
- Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., и др. Генетические предикторы развития ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №2. — С. 7-13. [Borodina SV, Gapparova KM, Zainudinov ZM, et al. Genetic predictors of obesity development. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):7-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET201627-13>
- Киреева В.В., Лепехова С.А., Мансурова Л.Н. и др. Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактора риска сердечно-сосудистых катастроф // *Евразийский Союз Ученых*. — 2020. — Т. 7. — №16. — С. 39-44. [Kireeva VV, Lepekhova SA, Mansurova LN, et al. Epigenetic and molecular and genetic aspects of obesity as a risk factor cardiovascular catastrophes. *Eurasian Union Scientists*. 2020;7(16):39-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.5.76.926>
- Costa PB, Aranalde LC, Correia PE, et al. Combination of ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms as a tool for prediction of obesity risk in children. *Int J Obes*. 2021;45(2):337-341. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00668-3>
- Younes S, Ibrahim A, Al-Jurf R, Zayed H. Genetic polymorphisms associated with obesity in the Arab world: a systematic review. *Int J Obes*. 2021;45(9):1899-1913. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00867-6>

17. Montes-de-Oca-García A, Perez-Bey A, Velázquez-Díaz D, et al. Influence of ACE gene I/D polymorphism on cardiometabolic risk, maximal fat oxidation, cardiorespiratory fitness, diet and physical activity in young adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3443. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18073443>
18. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343-1346. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI114844>
19. Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, et al. Single nucleotide polymorphisms of the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. *PLoS One*. 2013;8(5):e65700. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065700>
20. Sabir JS, Omri A El, Ali Khan I, et al. ACE insertion/deletion genetic polymorphism, serum ACE levels and high dietary salt intake influence the risk of obesity development among the Saudi adult population. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2019;20(3). doi: <https://doi.org/10.1177/1470320319870945>
21. Nauli AM, Matin S. Why do men accumulate abdominal visceral fat? *Front Physiol*. 2019;10:1486. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01486>
22. Rezanezhad B, Borgquist R, Willenheimer R, Elzanaty S. The Association between serum testosterone and risk factors for atherosclerosis. *Curr Urol*. 2019;13(2):101-106. doi: <https://doi.org/10.1159/000499285>
23. Qu M, Feng C, Wang X, et al. Association of serum testosterone and luteinizing hormone with blood pressure and risk of cardiovascular disease in middle-aged and elderly men. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e019559. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019559>
24. Kozhukhov S, Parkhomenko A, Dovganych N, Lutay YA. ACE Insertion/Deletion gene polymorphism associations in STEMI Patients. *Eur Heart J*. 2021;42(51):724. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1335>
25. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — Т. 19. — №10. — С. 77-81. [Rebrova TYu, Muslimova EF, Panova NV, et al. I/d polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in IHD patients of different sex and age. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(10):77-81. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-77-81>
26. Мулерова Т.А., Цыганкова Д.П., Огарков М.Ю. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев // *Ожирение и метаболизм*. — 2021 — Т. 18. — №2. — С. 190-197. [Mulerova TA, Tsygankova DP, Ogarkov MYu. Relationship of polymorphic variants of candidate genes ACE, AGT, AGTR1, MTHFR and NOS3 with arterial hypertension as part of the metabolic syndrome in the indigenous small population of the Shors. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):190-197. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12295>
27. Mehri S, Hammami M. ACE gene I/D polymorphism and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus. 2017 *International Conference on Engineering & MIS*. 2017:1-4. doi: <https://doi.org/10.1109/ICEMIS.2017.8273107>
28. Hanson AE, Perusquia M, Stallone JN. Hypogonadal hypertension in male Sprague-Dawley rats is renin-angiotensin system-dependent: role of endogenous androgens. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00324-5>
29. Ponce-González JG, Rodríguez-García L, Losa-Reyna J, et al. Androgen receptor gene polymorphism influence fat accumulation: A longitudinal study from adolescence to adult age. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(11):1313-1320. doi: <https://doi.org/10.1111/sms.12587>
30. Metin Mahmutoglu A, Hurre Dirie S, Hekim N, et al. Polymorphisms of androgens-related genes and idiopathic male infertility in Turkish men. *Andrologia*. 2022;54(2):1313-1320. doi: <https://doi.org/10.1111/and.14270>
31. Галлямов М.Г., Сагинова Е.А., Северова М.М. Значение факторов гипоксии и дисфункции эндотелия в поражении почек при ожирении // *Терапевтический архив*. — 2013. — Т. 85. — №6. — С. 31-37. [Gallyamov MG, Saginova EA, Severova MM. The role of factors of hypoxia and endothelial dysfunction in kidney damage in obesity. *Therapeutic archive*. 2013;85(6):31-37. (In Russ.)].
32. Raza ST, Abbas S, Siddiqi Z, et al. Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) genes polymorphism and type 2 diabetes with dyslipidemia. *Int J Mol Cell Med*. 2017;6(2):121-130. doi: <https://doi.org/10.22088/acadpub.BUMS.6.2.6>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мосалев Кирилл Игоревич [Kirill I. Mosalev]**; адрес: Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 2 Timakova street, 630117 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8968-3968>; eLibrary SPIN: 7500-8330; e-mail: mosalevki@mail.ru

Янковская Светлана Валерьевна [Svetlana V. Yankovskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8486-3185>; eLibrary SPIN: 6478-6922; e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Иванов Игорь Диадорович, к.б.н. [Igor D. Ivanov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4942-1987>; eLibrary SPIN: 2427-3279; Scopus Author ID: 125626; e-mail: diadoryh@mail.ru

Пинхасов Борис Борисович, д.м.н. [Boris B. Pinkhasov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>; eLibrary SPIN: 4848-4370; e-mail: pin@centercem.ru

Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф. [Vera G. Selyatitskaya, PhD in biology, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>; Researcher ID: AAM-4242-2021; Scopus Author ID: 6602668364; eLibrary SPIN: 9992-0023; e-mail: csem@centercem.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мосалев К.И., Янковская С.В., Иванов И.Д., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Ассоциация носительства полиморфизма rs4646994 гена ACE с ожирением и андрогенным дефицитом у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 271-279. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12843>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yankovskaya SV, Mosalev KI, Ivanov ID, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Association of carriage of the rs4646994 polymorphism of the ACE gene with obesity and androgen deficiency in men. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):271-279. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12843>

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕЗДОРОВОГО ПИТАНИЯ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА, МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛИОРГАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ПУТИ КОРРЕКЦИИ



© О.Ш. Ойноктинова^{1*}, С.Т. Мацкеплишвили², Т.Ю. Демидова³, А.С. Аметов⁴, О.М. Масленникова⁵, В.Н. Ларина³, А.А. Москалев⁶, С.А. Гусаренко⁷, В.М. Кураева¹, А.В. Казбекова³

¹Научно-исследовательский институт Организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия

²Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁵Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

⁶Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Сыктывкар, Россия

⁷Главное управление по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел Российской Федерации, Москва, Россия

Обоснование. Проблема метаболического синдрома (МС) рассматривается как демографическая катастрофа. За последние 35 лет метаболический синдром (МС) приобрел масштабы пандемии. По прогнозам экспертов ВОЗ, «к 2025 г. распространенность метаболического синдрома в мире составит более 300 млн человек, а в ближайшие 25 лет ожидается увеличение на 50%». Остаются неясными патофизиологические механизмы формирования МС и влияние нездорового питания на развитие дисбиоза кишечника, митохондриальную недостаточность.

Цель. Оценить влияние нездорового питания на микробиоту кишечника, митохондриальную функцию и формирование полиорганного МС.

Материалы и методы. В открытом исследовании методом поперечного среза с включением пациентов с полиорганном МС проведена оценка роли нездорового питания и низкой физической активности, а также их влияния на микробиоту кишечника и развитие митохондриальной недостаточности, способствующие формированию полиорганного МС.

У пациентов с МС оценены клиническая картина, антропометрические данные (индекс массы тела), результаты лабораторных исследований (глюкоза, холестерин и фракции, триглицериды, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, С-реактивный белок, показатели перекисного окисления липидов: малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, шиффовы основания, гидроперекиси, каталаза, супероксиддисмутаза, сукцинатдегидрогеназа, α-глицерофосфатдегидрогеназа). Гемореологические показатели оценивали по величине кажущейся вязкости крови, предела текучести, коэффициента агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Микробиоту и микробиом кишечника оценивали по видовому, штаммовому составу и уровню метаболитов — пропионовой, масляной, уксусной кислоты, липополисахаридов, пептидогликанов. Проведено анкетирование по изучению характера питания.

Результаты. В исследование включены 128 пациентов с МС и 25 здоровых лиц. По медицинским амбулаторным картам на основании анамнеза, расспроса каждого пациента, жалоб и клинической картины у 26,2% пациентов отмечен сахарный диабет 2-го типа, у 3,74% мужчин — эректильная дисфункция, у 7,5% женщин — поликистоз яичников, у 15,1% — синдром ночного апноэ, у 8,7% — гиперурикемический синдром, у 96,5% пациентов — метаболический жировой стеатоз печени. По результатам анкетирования выявлено, что 99,8% пациентов придерживались нездорового и несбалансированного, высококалорийного питания, у 46,4% пациентов был низкий уровень физической нагрузки, у 48,7% — средний. Выявленные нарушения липидного, углеводного обмена, микробиоты и микробиома кишечника были аффилированы с повышенными показателями перекисного окисления липидов, снижением уровней ферментов антиоксидантной защиты, показателей, отражающих митохондриальную функцию на фоне гемореологических нарушений.

Заключение. При полиорганном МС нездоровое питание можно рассматривать в виде таргетного фактора риска, запускающего патофизиологические механизмы на уровне микробиоты кишечника с последующим каскадом метаболических нарушений в виде активации перекисного окисления липидов с угнетением ферментов антиоксидантной защиты, развития полиорганной митохондриальной недостаточности и латентного гемореологического синдрома. Выявленный метаболический комплекс, очевидно, составляет полиорганный морфологический кластер, лежащий в основе развития полиорганности метаболического синдрома. Исходя из выявленных нарушений, патогенетически обоснованная коррекция МС должна включать сбалансированное диетическое питание с митохондриально-протективной терапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; нездоровое питание; диета; флекситаризм; микробиота кишечника; митохондриальная недостаточность; реология крови; перекисное окисление липидов; антиоксиданты; тканевая плацентарная терапия.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



EVALUATION OF THE IMPACT OF UNHEALTHY NUTRITION ON THE INTESTINAL MICROBIOTA, MITOCHONDRIAL FUNCTION AND THE FORMATION OF MULTIPLE ORGAN METABOLIC SYNDROME, WAYS OF CORRECTION

© Olga Sh. Oynotkinova^{1*}, Simon T. Matskeplishvili², Tatiana Y. Demidova³, Alexander S. Ametov⁴, Vera N. Larina³, Olga M. Maslennikova⁵, Alexey A. Moskalev^{3,6}, Sergey A. Gusarenko⁶, Viktoriya M. Kuraeva¹, Alexandra V. Kazbekova³

¹Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

²Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁵Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation

⁶Institute of Biology of the Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

⁷Branch of the Heads of UpDk at the Ministry of Foreign Affairs of Russia «Medincenter» Moscow, Russia

BACKGROUND: The problem of metabolic syndrome is considered a demographic catastrophe. According to WHO experts, «by 2025, the prevalence of metabolic syndrome (MS) in the world will amount to more than 300 million people, and in the next 25 years it is expected to increase by 50%.» The pathophysiological mechanisms of MS formation and the role of unhealthy diet on the development of intestinal dysbiosis, mitochondrial insufficiency remain unclear.

AIM: To study the effect of unhealthy diet on the state of the intestinal microbiota and the development of metabolic-mitochondrial insufficiency in the formation of a multi-organ metabolic syndrome, evaluation of ways of correction.

MATERIALS AND METHODS: Clinical picture assessment, anthropometric data (body mass index), laboratory results (glucose, cholesterol and fractions) were carried out in patients with MS, triglycerides, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, C-reactive protein, lipid peroxidation indicators: malondialdehyde, diene conjugates, schiff bases, hydroperoxides, catalase, superoxide dismutase, succinate dehydrogenase (ASDH), α -glycerophosphate dehydrogenase (α -AGFDH). Hemorheological parameters were evaluated by the apparent viscosity of blood, the yield strength, the aggregation coefficient of erythrocytes and platelets. The microbiota and microbiome of the intestine were evaluated by species, strain composition and the level of metabolites-propionic, butyric, acetic acid, lipopolysaccharides, peptidoglycans. A questionnaire was conducted to study the nature of nutrition.

RESULTS: The study included 128 patients with MS and 25 healthy individuals. According to medical outpatient records from anamnesis, questioning of each patient, complaints and clinical picture, 26.2% of patients had type 2 diabetes, 3.74% of men had erectile dysfunction, 7.5% of women had polycystic ovaries, 15.1% had night apnea syndrome, 8.7% hyperuricemic syndrome, 96.5% of patients had metabolic fatty liver steatosis. According to the results of the survey, it was revealed that 99.8% of patients adhered to an unhealthy and unbalanced, high-calorie diet, 46.4% of patients had a low level of physical activity, 48.7% had an average. The revealed disorders of lipid, carbohydrate metabolism, microbiota and intestinal microbiome were associated with increased lipid peroxidation, decreased levels of antioxidant defense enzymes, indicators reflecting mitochondrial function against the background of hemorheological disorders.

CONCLUSION: In multi-organ MS, unhealthy diet can be considered as a targeted risk factor triggering pathophysiological mechanisms at the level of the intestinal microbiota, followed by a cascade of metabolic disorders in the form of activation of lipid peroxidation with inhibition of antioxidant defense enzymes, the development of multi-organ mitochondrial insufficiency and the development of latent hemorheological syndrome. The revealed metabolic complex obviously constitutes a multi-organ morphological cluster underlying the development of multi-organ metabolic syndrome. Based on the identified disorders, pathogenetically justified correction of MS should include a balanced diet with mitochondrial protective therapy.

KEYWORDS: metabolic syndrome; unhealthy diet; low physical activity; diet; flexitarianism; intestinal microbiota; mitochondrial insufficiency; blood rheology; lipid peroxidation; tissue placental therapy.

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и метаболические заболевания, наряду со злокачественными новообразованиями и хроническими заболеваниями легких, являются ведущими причинами смерти во всем мире, обуславливая около 35 млн смертей в год. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработан «План действия для реализации глобальной стратегии по предотвращению и контролю над неинфекционными заболеваниями» с целью выявления лиц из групп высокого риска [1–3]. Метаболический синдром (МС) был предложен в качестве простого клинического индикатора для оценки прогноза развития ССЗ, сахарного диабета (СД) и объяснения патофизиологической взаимосвязи между метаболическим

риском и развитием этих заболеваний в будущем [1, 4, 5]. Вместе с тем проблема МС за последние 35 лет приобрела масштабы пандемии, превратившись в демографическую катастрофу. По мнению экспертов ВОЗ, «к 2025 году количество пациентов с метаболическим синдромом в мире составит более 300 млн человек» [1, 2]. Современная патофизиологическая концепция структуры МС, предложенная Reaven G.M. как «синдром X» [6, 7], объединяет на первый взгляд не связанные друг с другом симптомы в единый процесс, фокусируя внимание на сложных многофакторных заболеваниях. По его мнению, «критерии МС произвольны, и его необходимо определять не как диагностическую единицу, а как патофизиологический параметр» [7, 8]. При этом, несмотря на большое количество исследований, до сих пор неясен патофизиологический механизм МС,

не установлены значимость и эквивалентность отдельных факторов риска и их пороговые значения для различных популяций. Основопологающими механизмами, обуславливающими нарушения со стороны артериального давления, липидного и углеводного обмена, по-прежнему рассматриваются центральное ожирение и инсулинорезистентность. Среди других предполагаемых механизмов — дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, хронический стресс, хроническая активация иммунной системы, воздействие цитокинов, гормонов и других молекул, синтезируемых адипоцитами, а также влияние перинатальных факторов. Вместе с тем неясна ассоциация МС с такими его компонентами, как неалкогольный жировой стеатоз печени, синдром апноэ во сне, гиперурикемический синдром, эректильная дисфункция, поликистоз яичников и т.д., что требует дальнейших исследований. Отсутствие обоснованной базы для создания конкретных диагностических критериев диктует важность научного поиска основополагающих механизмов, объединяющих метаболические факторы риска развития полиорганных нарушений. В настоящее время не существует таргетной терапии, кроме рекомендаций по модификации образа жизни, целенаправленно влияющих на весь патогенетический комплекс МС, при этом каждый фактор риска требует отдельного медикаментозного лечения. МС рассматривается как преморбидное состояние, объединяющее метаболически ассоциированные многофакторные заболевания, а не клинический диагноз [9]. Как показывают исследования, при наличии МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,9–4,2 раза выше, смертность от ИБС в 2,6–3,0 раза выше и в 1,9–2,1 раза больше по сравнению с пациентами без МС. В 23% популяций развитие ишемического инсульта в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой [9]. Результаты метаанализа IRAS [4], MCDC и SAHS [5] продолжительностью от 5 до 7,5 года показали, что «у лиц с МС и нарушением толерантности к глюкозе риск развития сахарного диабета (СД) в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с нарушением толерантности к глюкозе без МС. При МС с нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД в 3 раза больше по сравнению с практически здоровыми людьми» [10–12]. Анализ ключевых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний позволил экспертам Европейского регионального бюро ВОЗ совместно с Европейской обсерваторией по системам и политике здравоохранения [1, 2, 4, 5] в качестве главных факторов риска рассматривать нездоровое питание

и низкую физическую активность. Вместе с тем известно, что пищевые факторы, как правило, положительно коррелируют между собой и отрицательно коррелируют с теми пищевыми факторами, которые принято считать нездоровыми [13–15]. Под определением нездорового питания подразумевается потребление продуктов с высоким содержанием таких нутриентов, как насыщенные жиры, соли и сахара [16]. Нездоровое питание может быть определено как питание, не соответствующее рекомендуемым уровням потребления групп продуктов [16–18], представленных в таблице 1 с классом доказательства I. При этом клинический анализ показал, что на долю пищевых рационов с низким содержанием фруктов и овощей, высоким содержанием сахара или натрия приходилось 37% всех смертей и более четверти утраченных лет здоровой жизни, еще 5% всех случаев смерти и 3,4% утраченных лет здоровой жизни — на долю низкой физической активности. В совокупности эти два фактора риска способствовали двум из пяти смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире и развитию заболеваний, составляющих около 30% утраченных лет здоровой жизни [13–15]. Нездоровое питание может быть определено как питание, не соответствующее рекомендуемым уровням потребления групп продуктов [17–19]. При этом «даже умеренные изменения в питании связаны со статистически значимым снижением заболеваемости и смертности от ССЗ, СД 2 типа, со снижением воздействия таких основных факторов риска, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и ожирение» [18, 19].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2018), «здоровый рацион включает по меньшей мере 400 г (5 порций) фруктов и овощей в день, менее 10% суммарной энергии за счет свободных сахаров, что эквивалентно 50 г (или примерно 12 чайным ложкам без верха) для человека со здоровой массой тела, менее 30% суммарной энергии за счет жиров, менее 5 г соли (что эквивалентно примерно одной чайной ложке) в день и использование йодированной соли» [20]. Согласно рекомендациям Национального общества по кардиоваскулярной профилактике, под «нездоровым питанием подразумевают избыточное потребление насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов, соли, недостаточное употребление рыбы, овощей и фруктов, дефицит ряда микронутриентов» [21]. При оценке индивидуальных рисков, связанных с употреблением отдельных групп пищевых продуктов, применяется альтернативный популяционный подход, позволяющий изучить модели питания [16, 19] (табл. 1).

Таблица 1. Оптимальные уровни потребления сбалансированных продуктов

Группа пищевых продуктов	Оптимальные уровни потребления (среднее ± стандартное отклонение), г/день
Фрукты	300±30
Овощи	400±40
Орехи/семена	113,4±11,3
Цельные злаки	100±12,5
Морепродукты	350±35
Непереработанное красное мясо	100±10
Переработанные мясные продукты	0

В соответствии с критериями «Индекса здорового питания» (HEI), которым измеряется степень соблюдения рекомендаций по питанию, и «Альтернативного индекса здоровья питания (AHEI)» [22], определяемых на основе потребления пищевых продуктов и пищевых веществ, показано, что модели питания, которые имеют высокий балл HEI или AHEI, связаны со значительным, до 20%, снижением риска смерти от ССЗ и СД 2 типа. Если балл ниже 67% по (AHEI), питание расценивалось как нездоровое [22–24]. При этом продолжительность «периода окна» составляет пять лет от начала нездорового питания и низкой физической активности до развития СД и связанных с ним факторов риска. Этот пятилетний срок отражает средний период латентности и изменяется в зависимости от индивидуального профиля риска у лиц, имеющих другие характеристики повышенного риска развития метаболических заболеваний. По данным Hwang Y.-C., Hayashi T. [25], часть лиц с ожирением кажутся метаболически здоровыми (МЗО), при этом мало что известно о его дальнейшем естественном течении и факторах, предсказывающих будущую конверсию в метаболически нездоровое ожирение (МНО). МЗО определялось при наличии ≤ 2 из 5 компонентов МС, предложенных Национальной образовательной программой по холестерину в группе лечения взрослых III, в то время как МНО определялось при наличии ≥ 3 компонентов МС. Очевидно, что популяция МЗО имеет транзитное состояние, так как почти у двух третей пациентов в течение 10 лет отмечена более высокая конверсия в МНО с МС, независимо связанное с женским полом, с более высоким уровнем инсулина натощак и более низким исходным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) [25].

В чем заключается роль нездорового питания при развитии МС? В настоящее время нездоровое питание рассматривается как главный фактор, регулирующий изменения микробиоты и микробиома кишечника [26], так как они первыми отвечают на изменения качества пищи. На первый взгляд, кишечник не первый орган, о котором мы могли бы подумать, рассматривая патофизиологию МС. При этом механизмы, способствующие риску развития МС, могут возникать в кишечнике. Точный патогенез МС, а также участие желудочно-кишечного тракта и потенциальное влияние кишечного микробиома на различные факторы риска МС до конца не изучены. Микробиота кишечника (МК) — это тот метаболически функциональный орган, который наряду с печенью выполняет регуляцию липидного, углеводного обмена, функции пищеварения и всасывания наряду с синтезом макро- и микронутриентов, витаминов. Так как определение роли микробиома в метаболических заболеваниях остается неуловимым, кишечник полностью игнорируется при определении МС. Появившаяся в 2007 г. теория МС показала, что потребление пищи с высоким содержанием жиров приводит к дефектам кишечного барьера, тем самым облегчая бактериальное прохождение содержимого просвета кишечника, бактериального липополисахарида в системный кровоток. Развивающаяся метаболическая эндотоксемия обуславливает хронический вялотекущий воспалительный процесс с перекиссацией и угнетением ферментной антиоксидантной системы [26–28]. МК наиболее чувствительна к составу рациона и колебаниям потребления калорий. Несбалансированное питание с большим количеством углеводов, содержащих

простые сахара, приводит к преобладанию в составе МК представителей рода *Prevotella*, при употреблении низкоуглеводной и высокобелковой диеты растет пул *Bacteroides* и уменьшается количество *Firmicutes* [29–31], при высоком содержании жира животного происхождения наблюдались рост числа устойчивых к желчи микробов (*Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*) и снижение количества бактерий, ферментирующих клетчатку с преобладанием представителей рода *Ruminococcus*. При диете на основе сала наблюдалась активация провоспалительной *Bilophila wadsworthia*, на основе рыбьего жира — нарушение количества *Lactobacillus* и *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*). Обнаружено влияние *A. muciniphila* на воспаление и повреждение жировой ткани, при этом ее количество возрастает у здоровых людей и уменьшается при ожирении. При диете животного происхождения *A. muciniphila* отрицательно коррелирует с ожирением, СД 2 типа без лечения и артериальной гипертонией. При МС отмечается снижение метаболической активности таких молочнокислых микроорганизмов, как бифидо- и лактобактерии, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* [32–34]. Факторы, способствующие развитию МС, с одной стороны, являются результатом таких сложных внутренних факторов хозяина, как микробиом кишечника, с другой — внешних факторов в виде неправильного питания, влияющих на состав и поведение кишечного микробиома, вызывая метаболические дефекты, очевидно, и на уровне печеночной ткани [35–38]. Прогрессирование степени нарушений микробиоценоза кишечника, вовлечение печеночной ткани вследствие энтерогепатической циркуляции и через ось кишечник-печень способствует увеличению количества продуктов гликозилирования, повышению аутоокисления глюкозы и вовлечению митохондриального аппарата со снижением основных функциональных ферментов — лактатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы, участвующих в цикле Кребса [39–42]. Таким образом, латентно развивающуюся органную митохондриальную недостаточность как основной энергетический субстрат, наряду с латентным гемореологическим синдромом с микроциркуляторной транскапиллярной недостаточностью [43–45], можно рассматривать как таргетный клеточно-метаболический пул развивающегося патоморфологического симптомокомплекса МС.

Таким образом, роль влияния нездорового питания на развитие полиорганности МС с метаболическими, дисбиотическими и митохондриально-микроциркуляторными органными нарушениями вполне очевидна. При этом существующие методы лечения ориентированы на общие рекомендации по коррекции образа жизни и симптоматическую терапию [46], в то время как таргетные подходы к лечению не разработаны. Вместе с тем первоочередная задача врача складывается из информированности пациента об обоснованной важности ведения здорового образа жизни и сбалансированного здорового питания. В качестве таргетной коррекции МС с учетом морфологического субстрата ось «кишечник–печень» с нарушением микробиоты кишечника обосновано рассмотрение растительных напитков с пробиотическими компонентами [47–49]. Для сохранения приверженности пациентов рекомендациям в качестве наиболее приемлемого функционального питания рассматривается флекситарийская диета. Понятие «флекситарийство» образовано от слияния «flexible» и «vegetarian» — вегетарианец, включает

гибкое, разнообразное, сбалансированное питание на основе растительной пищи (овощи, фрукты, бобовые, цельное зерно, орехи и семена), молочных продуктов, рыбы и сокращение употребления мяса до 2–3 раз в неделю с уменьшением размера порций [50–52]. Согласно идеологии флекситарианства, такая модель питания не призывает полностью отказываться от продуктов животного происхождения, а рекомендует их ограничение, введение в рацион растительных напитков, обогащенных нутриентами, пробиотиками. Диета предполагает три уровня: «новичок» — 1 или 2 вегетарианских дня, дополненных мясом или птицей в количестве 700 г в неделю, «средний» — 3 или 4 вегетарианских дня, дополненных мясом или птицей в количестве 500 г в неделю, «продвинутой» — 5 вегетарианских дней, дополненных мясом или птицей в количестве 250 г в неделю [52]. При этом одним из направлений целевой коррекции рассматривается применение митохондриально-протективной терапии гидролизатом плаценты человека (ГПЧ) с многокомпонентным молекулярным составом тканевого препарата Лаеннек [53] (компания JAPAN BIO PRODUCTS, Co. Ltd. (Япония) и медицинской корпорации ООО RHANA). Привлекательность ГПЧ заключается в биологически активном составе низкомолекулярных пептидов в виде аминокислот, микроэлементов, факторов роста, обладающих противовоспалительным: антиоксидантным, антифибротическим и цитопротективным влиянием [53]. Предлагаемое в качестве адъювантной целевой терапии направление в коррекции МС, несомненно, требует клинических исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние нездорового питания на микробиоту кишечника, митохондриальную функцию и формирование полиорганного МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Медицинский центр ГлавУпДК при МИД России.

Время исследования. 01.09.2020–01.09.2022 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В ходе исследования изучались две популяции: 1) пациенты с МС и 2) группа контроля — добровольцы без МС.

Популяция 1.

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

Критерии исключения: наличие острых и обострение хронических желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных заболеваний; антибактериальная терапия и/или лечение про- и пребиотиками; перенесенная в течение последних 6 мес острая кишечная инфекция.

Популяция 2.

Критерии включения: возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: все критерии исключения для популяции 1 и отсутствие МС.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

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

Дизайн исследования.

Одноцентровое экспериментальное поперечное двухвыборочное сравнительное.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

У пациентов с МС и здоровых добровольцев исследованы основные биохимические и метаболические показатели липидного, углеводного обмена, маркер воспаления, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), ферменты антиоксидантной защиты, митохондриальные ферменты, видовой состав микробиоты и метаболиты микробиома кишечника, реологические показатели крови. Изучение пищевого поведения проводилось при анкетировании по особенностям питания в соответствии с критериями «Индекса здорового питания» (HEI) [22], которым измеряется степень соблюдения рекомендаций по питанию, «Альтернативного индекса здоровья питания (AHEI)» [23], по опроснику WHO CINDI Program Questionnaire [54], пищевых предпочтений и доступности различных продуктов питания — по опроснику «Информация о питании и пищевом поведении», разработанному на кафедре гигиены и питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и рекомендованному для проведения социологических исследований здоровья населения и информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга [55]. Оценка выраженности физической активности проведена по результатам анкетирования.

Методы

Диагноз МС установлен в соответствии с Клиническими рекомендациями по ведению больных с МС [46], клиническими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [21]. Пациенты с МС составили основную исследовательскую группу. Степень тяжести заболевания определяли в соответствии с критериями по диагностике и лечению функциональных расстройств по каждой нозологической единице, учитывали выраженность симптомов заболевания и его влияние на трудоспособность, качество жизни пациента.

Наличие критериев исключения у участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза жизни (перенесенные хирургические операции, заболевания, прием лекарственных препаратов), изучения результатов ранее проведенных обследований (анализы крови на аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий билирубин, креатинин, глюкозу, мочевую кислоту, электрокардиограмма, консультации терапевта и/или кардиолога), физикального осмотра (измерение роста, массы тела, расчета индекса массы тела (ИМТ)).

Для биохимического лабораторного анализа у пациентов утром натощак забиралась венозная кровь

из кубитальной вены в количестве 5 мл в вакуумную пробирку. Исследование проводили на биохимических анализаторах SMA 12/60 фирмы Technicon (США) и Spectrum фирмы Abbott (США). Для этого использовались следующие методы: ферментативно-колориметрический (липиды), кинетический метод без пиридоксаль-5-фосфата (АСТ и АЛТ). Уровень глюкозы в крови определяли на биохимическом анализаторе Mindray BS-480 (КНР) с использованием наборов этой же фирмы. Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) получена расчетным путем по формуле Фридвальда. Интерпретация лабораторных данных осуществлялась по референсным значениям: для холестерина плазмы (ХС, референсный интервал 3,2–5,2 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП, 0,0–3,5 ммоль/л), ХС-ЛВП (>1,3 ммоль/л), триглицеридов (ТГ, <1,7 ммоль/л), глюкозы плазмы (ГЛ, <6,1 ммоль/л), АСТ (до 45 МЕ/л), АЛТ (до 40 МЕ/л). Для оценки микробиоты и микробиома кишечника использовали методы полимеразной цепной реакции и секвенирования. Для определения активности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -АГФДГ) использован цитохимический анализ с использованием пакета программ «Видеотест». Процессы ПОЛ оценивали путем измерения в сыворотке крови содержания гидроперекиси, малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов, шиффовых оснований в гексановом экстракте на спектрофотометре СФ-56. Измерение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) — каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), церулоплазмينا проводили на спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501 при $\lambda=320$ нм. Реологические показатели — предел текучести, кажущуюся вязкость, коэффициент агрегации эритроцитов измеряли на лазерном агрегометре-вискозиметре со свободно плавающим цилиндром конструкции В.Н. Захарченко. Агрегацию тромбоцитов измеряли на анализаторе агрегации тромбоцитов AP 2110. Всем обследованным провели анкетирование по особенностям питания, включающее 20 вопросов об особенностях питания, предпочтениях в питании. Характер питания оценивали по результатам анкетирования в соответствии с критериями «Индекса здорового питания» (HEI), которым измеряется степень соблюдения рекомендаций по питанию, и «Альтернативного индекса здоровья питания (АНЕИ)» [22] на основе потребления пищевых продуктов и пищевых веществ и расчета баллов. Если балл по АНЕИ ниже 67%, питание расценивалось как нездоровое [22, 23]. Диагностика МС основывалась на нормативных критериях NCEP ATP III (2001) [11], к которым относится абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ): у женщин >88 см, у мужчин >102 см); ТГ >1,7 ммоль/л, ХС-ЛВП: у женщин <1,3 ммоль/л, у мужчин <1,04 ммоль/л; АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., уровень ГЛ натощак $\geq 6,1$ ммоль/л [12].

Статистический анализ

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием пакета Statistica 6.1. и возможностей MS Excel. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, применяли непар-

аметрические статистические методы. Для всех количественных признаков произведена оценка средних величин (M). При сравнении количественных данных двух несвязанных групп внутри выборки использовали критерии Манна–Уитни (U). Для анализа качественных данных (номинальных, порядковых, ранговых) и анализа частот использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол заседания №4 от 30.08.2021 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 128 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет, средний возраст $51,6 \pm 1,3$ года. У женщин МС диагностирован в 2,6 раза чаще, чем у мужчин. Так, в возрасте 25–39 лет МС диагностирован у 1,4%, в 40–49 лет — у 3,8%, в 50–59 лет — у 11,3%, 60–69 лет — у 27,6%. Пациенты с МС в 48,6% случаев наблюдались у врачей-кардиологов по поводу ИБС, артериальной гипертонии, нарушений ритма сердца, каждый четвертый пациент с МС наблюдался у терапевта, 18,7% пациентов — у эндокринолога по поводу СД 2 типа, около 13,2% регулярно посещали врачей ведомственных поликлиник, 16,3% пациентов нигде постоянно не наблюдались. При изучении амбулаторной медицинской карты, анамнеза, истории заболевания видно, что у 26,2% пациентов в анамнезе СД 2 типа, у 3,74% мужчин — эректильная дисфункция сосудистого генеза, и они наблюдаются у андролога и кардиолога, у 7,5% женщин — поликистоз яичников, у 15,1% — синдром ночного апноэ, у 96,5% пациентов отмечен метаболический стеатоз печени, у 8,7% — гиперурикемический синдром. При проведении анкетирования у 46,4% пациентов отмечен низкий уровень физической нагрузки, у 48,7% — средний. При этом 99,8% пациентов в группе МС придерживались несбалансированного, высококалорийного питания с преобладанием углеводов, мучных изделий, жиров животного происхождения, сладких газированных напитков.

По данным клинического 8-летнего наблюдения, 58 человек с МЗО (64,4%) перешли на МНО с полиорганным проявлением МС. Статистически значимые одномерные предикторы включали дислипидемию, резистентность к инсулину и возросшую массу тела. При многомерном анализе отмечены прирост жировой массы на 2,06% (доверительный интервал (ДИ) 1,12–3,76; $p=0,021$), уменьшение показателя ХС-ЛВП на 2,60% (ДИ 0,13–0,56; $p<0,001$), повышение показателя ХС-ЛНП на 3,0% (ДИ 0,15–0,61; $p<0,001$), уровня инсулина в плазме натощак 2,53% (ДИ 10–5,72; $p=0,038$) и у женщин — на 5,42% (ДИ 19–26,34; $p=0,038$), коррелирующие с переходом на МНО с полиорганным МС.

Основные результаты исследования

Оценка показателей ИМТ, липидного и углеводного профиля представлена в таблице 2. Как видно, ИМТ превышал контрольные показатели. При этом с возрастом отмечено повышение ИМТ как у женщин ($p=0,001$), так и у мужчин ($p=0,008$). Так, в возрасте 46–60 лет у женщин ИМТ был выше мужчин в возрасте 46–60 лет ($p=0,001$). В 39,15% случаев отмечена избыточная масса тела у женщин в возрасте 36–45 лет, а у мужчин — в 46–60 лет в 46,8% случаев. Ожирение 2-й степени диагностировано у женщин 46–60 лет в 47,4%, у мужчин 36–50 лет — в 27,2% случаев. У всех пациентов отмечено повышение уровня глюкозы, составившее в среднем $6,96 \pm 5,2$ ммоль/л. Аналогичная тенденция прослеживалась в показателях липидного профиля. В 89,2% случаев при сравнении с группой контроля диагностирована дислипидемия с гипертриглицеридемией ($2,86 \pm 1,3$ ммоль/л; $p < 0,001$), высоким атерогенным уровнем ХС-ЛНП ($3,5 \pm 0,9$ ммоль/л; $p < 0,001$) и более низким уровнем ХС-ЛВП ($0,86 \pm 1,2$ ммоль/л; $p < 0,001$).

Результаты изучения МК у лиц с МС показали наличие дисбиоза кишечника (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, абсолютное суммарное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) (С2–С6) значительно снижено ($p < 0,01$). На фоне снижения общего содержания КЖК отмечено увеличение содержания уксусной кислоты ($0,712 \pm 0,005$) ($p < 0,05$),

снижение относительного содержания пропионовой кислоты ($0,149 \pm 0,012$) ($p < 0,05$), концентрации масляной кислоты ($0,138 \pm 0,042$) ($p < 0,05$). Основными продуцентами КЖК в кишечнике являются облигатные фирмикютные анаэробы. Как видно, наблюдается снижение метаболической активности молочнокислых микроорганизмов — *Bifidobacterium* до 10^7 КОЕ/г и *Lactobacterium* до 10^5 КОЕ/г. Отмечена корреляционная связь между противовоспалительным маркером С-реактивным белком и показателями *Bifidobacterium* ($r = +0,66 \pm 0,05$; $p < 0,05$), *Lactobacterium* ($r = +0,64 \pm 0,05$; $p < 0,05$), тем самым указывая на наличие дисбиоза кишечника.

При изучении состояния митохондриальных метаболитов СДГ (10,9 усл. ед.) отмечено их снижение в 1,8 раза ($p < 0,001$) при сравнении с показателями контрольной группы (20,9 усл. ед.). В 95,2% случаев уровень СДГ зарегистрирован в интервалах от 1,3 до 10,9 усл. ед. Аналогичные изменения митохондриальной ферментативной активности были при исследовании α -АГФДГ. Показатели активности в группе пациентов с МС были ниже в 2,6 раза при сравнении со значениями активности фермента в контрольной группе (22,4 усл. ед.), находясь в пределах от 7,2 до 13,1 усл. ед. ($p < 0,001$) в 83,4% случаев. При этом отмечена статистически достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем МДА и СДГ ($r = +0,68$; $p < 0,05$). При изучении показателей ПОЛ

Таблица 2. Показатели индекса массы тела, углеводного и липидного профиля у пациентов с МС

Показатели	Контрольная группа, n=25	МС, n=128	P
Масса тела, кг	65,8±13,7	95,7±18,5	<0,001
ИМТ, кг/м ²	24,0±3,8	34,6±4,8	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	0,210±0,009	0,620±0,066	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,5 (5,0–5,8)	6,9 6 ± 5,2	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±0,9	6,9±1,6	<0,001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,5 (1,3–1,9)	0,86 ± 1,2	<0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,8±0,8	3,5±0,9	<0,001
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7–1,1)	2,86 ± 1,3	<0,001

Представлено среднее ± стандартное отклонение или медиана, $P < 0,001$ является значимым.

Таблица 3. Показатели метаболитов микробиоты кишечника у пациентов с МС

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с МС	P
	n=25	n=128	
Общее содержание КЖК (С2+С6), мг/г	8,81±1,75	3,37±1,68	<0,001
С2 (уксусная), ед	0,637±0,020	0,712±0,005	<0,05
С3 (пропионовая), ед	0,19±0,015	0,149±0,012	<0,05
С4 (масляная), ед	0,181±0,020	0,138±0,042	<0,05
Анаэробный индекс (С2–С4), ед	0,582±0,05	0,428±0,11	<0,001
<i>Bifidobacterium</i>	10^9 – 10^{10} КОЕ/г.	10^7 КОЕ/г.	<0,05
<i>Lactobacterium</i>	10^7 – 10^8 КОЕ/г.	10^5 КОЕ/г.	<0,05

Примечание: $p < 0,05$; $p < 0,01$ — по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4. Динамика показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы у пациентов с МС

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с МС	P
	n=25	n=128	
Диеновые конъюгаты, ΔD233/мг·мл	0,62 (0,51; 0,66)	2,30 (1,35; 2,98)	<0,05
Шиффовы основания, у. е.	0,99 (0,49; 1,12)	3,26 (2,64; 4,12)	<0,05
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	2,68 (1,48; 3,42)	<0,05
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	1,21 (0,84; 1,68)	<0,05
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	71,4 (49,8; 96,4)	<0,05
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	1028 (892; 1204)	<0,05
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	30,3 (29,1; 32,6)	<0,05
Церулоплазмин, мг/100·мл	31,8 (30,2; 36,5)	40,1 (33,9; 46,3)	<0,05

и ферментов АОЗ (табл. 4) отмечено повышение концентрации гидроперекисей в 2,3 ($p<0,05$), диеновых конъюгатов — в 3,7 раза ($p<0,05$), шиффовых оснований — в 3,2 раза ($p<0,05$), активности МДА — в 2,1 ($p<0,05$) раза при сравнении с группой контроля. При этом уровень каталазы плазмы ниже нормы на 27,1% ($p<0,05$), ее термостабильная фракция — на 24,1% ($p<0,05$), активность СОД — на 35,9% ($p<0,05$).

При анализе показателей ПОЛ видно, что концентрация гидроперекисей повышена в 2,3 ($p<0,05$), диеновых конъюгатов — в 3,7 раза ($p<0,05$), шиффовых оснований — в 3,2 раза ($p<0,05$), активность МДА — в 2,1 ($p<0,05$) раза выше нормальных значений. Каталаза плазмы снизилась ниже нормы на 27,1% ($p<0,05$), ее термостабильная фракция — на 24,1% ($p<0,05$), активность СОД была снижена на 35,9% ($p<0,05$).

Показатели реологии крови представлены в таблице 5. Как видно из таблицы 5, отмечено повышение кажущейся вязкости на 20% ($p<0,05$), предела текучести — на 8,9% ($p<0,05$), увеличение агрегационной активности эритроцитов на 66% ($p<0,05$), агрегационной активности тромбоцитов — на 14,4% ($p<0,05$), индекса деформируемости эритроцитов — на 15,1% ($p<0,05$) по сравнению с нормальными показателями контрольной группы. Анализ связи показателей гемореологии крови показал, что в группе пациентов с МС значение коэффициента корреляции между кажущейся вязкостью крови и уровнем МДА составило $r=+0,29$; $P<0,05$, а с митохондриальным ферментом СДГ — $r=+0,15$; $P<0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного исследования, отличающегося от аналогичных зарубежных [23], является выделение группы больных с МС в соответствии с критериями [46] и полиорганными проявлениями. Несмотря на то что нездоровое питание рядом авторов и экспертами ВОЗ рассматривается как ведущий фактор риска развития метаболических нарушений [19, 20, 46] и нарушений МК [29–33], патофизиологические механизмы не анализировались. В имеющихся работах не изучались состояние митохондриальной функции, процессы ПОЛ и ферменты АОЗ, роль реологических свойств крови при полиорганном проявлении МС. При этом ограниченный объем выборки данного исследования обуславливает и то, что полиорганные заболевания при МС превалируют у лиц старше 50 лет. При выявлении полиорганного МС у лиц в возрасте до 40 лет исключался наследственный характер заболевания, в первую очередь наследственные дислипидемии, патология печени и синдром множественных эндокринных неоплазий. По данным зарубежных авторов и по нашим наблюдениям, несмотря на то что многие пациенты с таким предиктором МС, как ожирение, кажутся метаболически здоровыми (МЗО), но при таких сохраняющихся факторах риска, как нездоровое питание, в течение 10 лет у них отмечается переход в МНО с развитием полиорганного МС. При этом ожирение определяли с использованием

Таблица 5. Динамика показателей гемореологии у пациентов с МС

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с МС	P
	n=25	n=128	
Гематокрит, %	43,2 (41,5; 44,4)	45,5 (43,6; 46,8)	<0,05
Кажущаяся вязкость крови, сП·10 с ⁻¹	9,48 (9,28; 9,56)	12,62 (10,0; 14,8)	<0,05
Предел текучести, дин/см ²	0,029 (0,025; 0,035)	0,036 (0,030; 0,042)	<0,05
Индекс деформируемости эритроцитов, у. е.	1,06 (1,05; 1,08)	1,18 (1,08; 1,24)	<0,05
Агрегация эритроцитов, % оп. пл.	9,96 (9,17; 10,12)	10,02 (9,06; 11,6)	<0,05
Агрегация тромбоцитов, % оп. пл.	29,9 (25,84; 37,57)	34,2 (27,6; 37,0)	<0,05

критерия при ИМТ \geq 25 кг/м². МЗО определяли как наличие \leq 2 из 5 компонентов МС, в то время как МНО включало наличие \geq 3 компонентов. В этой группе МЗО было транзиторным состоянием, так как при этом почти у двух третей пациентов развилось МНО с полиорганными клиническими проявлениями МС в течение 5–10 лет, которое коррелировало с приростом массы тела, женским полом, более высоким уровнем инсулина натощак и более низким исходным уровнем ХС-ЛВП. По нашим данным, наибольший риск развития полиорганных метаболических нарушений имеют пациенты с нарушением МК. Развивающийся дисбиоз кишечника сопровождается вялотекущим воспалением и кишечной токсемией, активацией процессов ПОЛ, угнетением ферментной антиоксидантной системы с последующим развитием митохондриальной недостаточности со снижением уровня лактатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы. Как показано в ряде исследований [43–45], развивающиеся гемореологические нарушения сопровождаются латентными микроциркуляторными и транскпиллярными нарушениями. При полиорганном МС выявленные вторичные нарушения реологических свойств крови участвуют в развитии полиорганного клинического симптомокомплекса МС. Подобных исследований мы не встретили, поэтому проводить сравнительный анализ с данными других авторов не представляется возможным.

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования выступают малые объемы выборок пациентов и здорового контроля, что могло сыграть роль в отсутствии четких связей между главными показателями МК, митохондриальной недостаточности, показателей ПОЛ и реологии крови. Статистически значимое снижение показателей митохондриальной недостаточности при МС не подтверждено ожидаемыми корреляциями с микробиомом кишечника и характером питания. Кроме того, корреляционный анализ параметров в общей группе обследованных, вероятно, в полной мере не отражает взаимодействия, имеющие место при МС, когда физиологическая отрицательная обратная связь ось «кишечник–печень» нарушена. В настоящее время не имеется единых общепризнанных патоморфологических дефиниций полиорганного МС, в связи с чем данные о патоморфологических нарушениях могут варьировать. Ответы на анкетирование по характеру питания носят, с одной стороны, субъективный характер, с другой — возникли сложности в сопоставительной интерпретации результатов, так как контрольная группа была меньше группы с МС, и это требует проведения дальнейшего исследования.

Направления дальнейших исследований

Исследование требует дальнейшего изучения факторов риска и их влияния на патоморфологические механизмы МС, с одной стороны, и оценки эффективности рекомендуемых флекситарианской диеты и митохондриально-протективной тканевой плацентарной терапии — с другой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В открытом исследовании методом поперечного среза проведена оценка вклада нездорового питания и низкой физической активности в развитие МС и персистенцию полиорганных симптомов МС. Установлено, что с повышенным риском развития и полиорганной персистенции МС ассоциированы следующие факторы:

- несбалансированное нездоровое питание — низкое потребление пищевых волокон, избыточное потребление жиров животного происхождения, соли, вкусовые пристрастия к сладкой, мучной пище, низкая информированность в вопросах рационального сбалансированного питания;
- низкая физическая активность в совокупности с несбалансированным питанием — повышенный уровень метаболических нарушений, включающий развитие избыточной массы, ожирение;
- нездоровое питание и низкая физическая активность ассоциированы с нарушением КМ и развитием нарушений толерантности к глюкозе, дислипидемии, активацией ПОЛ, угнетением антиоксидантной ферментной защиты на фоне латентного воспалительного процесса с митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией, нарушением гемореологических свойств крови с развитием полиорганных проявлений МС.

Таким образом, при ведении пациентов с МС особое внимание следует обращать на модификацию выявленных факторов риска развития полиорганных симптомов МС, что позволит в последующем повысить эффективность профилактики и лечения заболевания комплексным методом коррекции образа жизни, рекомендации по функциональному и диетическому рациональному питанию и таргетной цитопротективной митохондриальной терапии.

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. Ойноткинова О.Ш. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Мацкеплишвили С.Т. — дизайн исследования, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Аметов А.С. — внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Демидова Т.Ю. — внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Ларина В.Н. — существенный вклад внесен в интерпретацию результатов, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Масленникова О.М. — существенный вклад внесен в интерпретацию результатов; Москалев А.А. — интерпретация результатов, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Гусаренко С.А. — получение, анализ данных и интерпретацию результатов; Кураева В.М. — получение, анализ данных и интерпретацию результатов; Казбекова А.В. — получение, анализ данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Первый план действий в области пищевых продуктов и питания для Европейского региона ВОЗ на 2000–2005 гг.* Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения; 2001. [Evropeiskoe regional'noe biuro VOZ. *Pervyi plan deistvii v oblasti pishchevykh produktov i pitaniia dlia Evropeiskogo regiona VOZ na 2000–2005 gg.* Kopenhagen: Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia; 2001. (In Russ.).] Доступно по: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277098>. Ссылка активна на 18.01.2023.
2. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Европейский план действий в области пищевых продуктов и питания для Европейского региона ВОЗ на 2015–2020 гг.* Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения; 2015. [Evropeiskoe regional'noe biuro VOZ. *Evropeiskii plan deistvii v oblasti pishchevykh produktov i pitaniia dlia Evropeiskogo regiona VOZ na 2015–2020 gg.* Kopenhagen: Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia; 2015. (In Russ.).] Доступно по: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/294475/Europen-Food-Nutrition-Plan-20152020-ru.pdf?ua=1. Ссылка активна на 18.01.2023.
3. Всемирная организация здравоохранения. *Последующие меры в контексте Политической декларации Совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбы с ними.* *WHA66.10*; 2013. [Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia. *Posleduiushchie mery v kontekste Politicheskoi deklaratsii Soveshchaniia vysokogo urovnia General'noi Assamblei po profilaktike neinfektsionnykh zabolovaniy i bor'by s nimi.* *WHA66.10*; 2013. (In Russ.).] Доступно по: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-ru.pdf. Ссылка активна на 18.01.2023.
4. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью.* Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2004. [Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia. *Global'naia strategiya po pitaniiu, fizicheskoi aktivnosti i zdorov'iu.* Zheneva: Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia; 2004. (In Russ.).] Доступно по: <http://www.wint/publications/list/9241592222/ru/>. Ссылка активна на 18.01.2023.
5. Всемирная организация здравоохранения. *Данные глобальной обсерватории здравоохранения (ГОЗ), 2016.* [Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia. *Dannye global'noi observatorii zdavoookhraneniia (GOZ), 2016.* (In Russ.).] Доступно по: <http://www.who.int/gb/ru>. Ссылка активна на 20.03.2018.
6. Simmons RK, Alberti KGM, Gale EAM, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010;53(4):600-605. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1620-4>
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. *Nutrition*. 1997;13(1):64. doi: [https://doi.org/10.1016/0899-9007\(97\)90878-9](https://doi.org/10.1016/0899-9007(97)90878-9)
8. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005;51(6):931-938. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048611>
9. Чу С., Киргизова О.Ю. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы. *Acta Biomedica Scientifica*. — 2016. — Т. 1. — №5. — С. 187-194. [Chu X, Kirgizova OY. Metabolic syndrome: some results and prospects for solving the problem. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(5):187-194. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.12737/23422>
10. Finitis DJ, Kaufmann P, Shimazu A, Kauhanen J. *Kuopio ischemic heart disease risk factor study*. In: *Encyclopedia of behavioral medicine*. Vol 51. New York, NY: Springer New York; 2013. P. 1143-1144. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_328
11. Rechel B, McKee M, editors. *Facets of Public Health in Europe*. England: Open University Press. 2018. P. 138-153.
12. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, et al. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. *Ann Epidemiol*. 1995;5(6):464-472. doi: [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(95\)00062-3](https://doi.org/10.1016/1047-2797(95)00062-3)
13. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Zabetian A, Azizi F. San Antonio heart study diabetes prediction model applicable to a Middle Eastern population? Tehran glucose and lipid study. *Int J Public Health*. 2010;55(4):315-323. doi: <https://doi.org/10.1007/s00038-010-0130-y>
14. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
15. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
16. Morgan PJ. Back to the future: the changing frontiers of nutrition research and its relationship to policy. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):190-197. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665111003314>
17. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;121(21):2271-2283. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924977>
18. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, et al. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008705. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008705>
19. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):278-288. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076901>
20. WHO Regional Office for Europe. *European food and nutrition action plan 2015-2020*. Copenhagen: World Health Organization. 2015. [cited 18.01.23]. Available from: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/294475/european-food-nutrition-action-plan-20152020-ru.pdf?ua=1
21. Кардиоваскулярная профилактика 2017 г. Российские Национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — №6. — С. 7-122. [Cardiovascular prevention 2017. Russian National Recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
22. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative Dietary Indices Both Strongly Predict Risk of Chronic Disease. *J Nutr*. 2012;142(6):1009-1018. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.111.157222>
23. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the healthy eating index, the alternate healthy eating index, the dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(5):780-800.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.12.009>
24. Li Y, Ley SH, Tobias DK, et al. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;(351):h3672. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3672>
25. Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto WY, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes*. 2015;39(9):1365-1370. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.75>
26. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):460-469. doi: <https://doi.org/10.4065/83.4.460>
27. Candari CJ, Cylus J, Nolte E. Assessing the economic costs of unhealthy diets and low physical activity: An evidence review and proposed framework [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447219/>
28. Bock A, Atzel B, Wollgast J, et al. *Tomorrows Health Society Research priorities for foods and diets*. Brussels: The European Commission, Joint Research Centre; 2014.
29. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №10. — С. 97-104. [Demidova TYu, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Intestinal microbiota as a risk factor for the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2020;92(10):97-104. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>

30. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
31. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гюева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2017. — Т. 6. — №2. — С. 29-34. [Oynotkinova OS, Nikonov EL, Gioeva IZ. The role of microbiota in pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders. *Dokazatel'naya Gastroenterol.* 2017;6(2):29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176229-34>
32. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-1023. doi: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
33. Фоминых Ю.А., Шапорова Н.Л., Горбачева И.А., и др. Инфекционные агенты, микробиота и метаболический синдром // *Дневник Казанской медицинской школы*. — 2018. — Т. 1. — №19. — С. 104-108. [Fominykh YuA, Shaporova NL, Gorbacheva IA, et al. Infectious agents, microbiota and metabolic syndrome. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2018;1(19):104-108. (In Russ.)].
34. Belsky DW, Caspi A, Goldman-Mellor S, et al. Is Obesity associated with a decline in intelligence quotient during the first half of the life course? *Am J Epidemiol*. 2013;178(9):1461-1468. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwt135>
35. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2011. — Т. 21. — №5. — С. 17-27. [Kuchumova SYu, Poluektova EA, Sheptulin AA, Ivashkin VT. Physiological significance of intestinal microflora. *Russian journal of gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(5):17-27. (In Russ.)].
36. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006;67(7):1208-1214. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238082.13860.50>
37. Eckel RH, Alberti K, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375(9710):181-183. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61794-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61794-3)
38. Vanghan EE, Schut F, Heilig HG, et al. A molecular view of the intestinal ecosystem. *Cur Issues Intest Microbiol*. 2001;1(1):1-12.
39. Tordjman J, Guerre-Millo M, Clément K. Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(6):658-663. doi: [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(08\)74601-9](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(08)74601-9)
40. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science (80-)*. 2011;334(6052):105-108. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
41. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
42. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a Receptor for Complexes of Lipopolysaccharide (LPS) and LPS Binding Protein. *Science (80-)*. 1990;249(4975):1431-1433. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1698311>
43. Корниенко Е.А., Ойноткинова О.Ш., Гончарова Е.И., Иванов Д.В. Окислительный стресс и гемореология у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. — 2015. — Т. 9. — №4. — С. 25. [Kornienko EA, Oynotkinova OS, Goncharova EI, Ivanov DV. Oxidative stress and hemorheology in patients myocardial infarction with type 2 diabetes. *J New Med Technol eJournal*. 2015;9(4):25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.12737/17082>
44. Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Цукаева М.Р., и др. Роль гемореологии, перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной защиты и микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца перенесших аорто-коронарное шунтирование // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2016. — №3. — С. 154. [Oynotkinova OSh, Baranov AP, Tsukaeva MR, et al. The role of hemorheology, lipid peroxidation, antioxidant protection enzymes and microcirculation in patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2016;(3):154. (In Russ.)].
45. Ойноткинова О.Ш., Корниенко Е.А., Литвиненко А.А., и др. Гемореологические нарушения в развитии эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета. *Сборник научных трудов*. — М.; 2021. — С. 205-207. [Oynotkinova OSh, Kornienko EA, Litvinenko AA, et al. Gemoreologicheskie narusheniia v razvitiu endotelial'noi disfunktsii pri infarkte miokarda na fone insulinnezavisimogo sakharnogo diabeta. *Sbornik nauchnykh trudov*. Moscow; 2021. P. 205-207. (In Russ.)].
46. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. 2013. [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations. 2013. (In Russ.)]. Доступно по: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Ссылка активна на 18.01.2023.
47. Braesco V, Louis P, Rowland I. Interaction of plant – based diets and gut microbiota. 2022. [cited 18.01.23]. Available from: <https://www.alprofoundation.org/scientific-updates/interaction-of-plant-based-diets-and-gut-microbiota>
48. Singh J, Metrani R, Shivanagoudra SR, et al. Review on Bile Acids: Effects of the Gut Microbiome, Interactions with Dietary Fiber, and Alterations in the Bioaccessibility of Bioactive Compounds. *J Agric Food Chem*. 2019;67(33):9124-9138. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b07306>
49. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
50. Tindall AM, Petersen KS, Kris-Etherton PM. Dietary Patterns Affect the Gut Microbiome—The Link to Risk of Cardiometabolic Diseases. *J Nutr*. 2018;148(9):1402-1407. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy141>
51. Мальков П. *Флекситарианская диета. Вегетарианская диета*. — Екатеринбург: Издательские решения; 2017. [Mal'kov P. *Fleksitarianskaia dieta. Vegetarianskaia dieta*. Ekaterinburg: Izdatel'skie resheniia; 2017. (In Russ.)].
52. Trefflich I, Marschall H-U, Giuseppe R di, et al. Associations between dietary patterns and bile acids—results from a cross-sectional study in vegans and omnivores. *Nutrients*. 2019;12(1):47. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010047>
53. *Тканевая терапия. Плацента. Сборник рефератов кандидатских и докторских диссертаций (1933–2019)* // Под ред. Максимова В.А. — М.; 2022. [Tissue therapy. Placenta. Collection of abstracts of candidate and doctoral dissertations (1933–2019). Ed by Maksimov VA. Moscow; 2022. (In Russ.)].
54. WHO Europe. CINDI Health Monitor: A study of feasibility of a health behavior monitoring survey across CINDI countries [Internet]. 2000. [cited 2002 Aug 12]. Available from: https://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf
55. *Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга. Методические рекомендации*. — Омск: ФГУ ЦГЭСН Омской области; 2004. [Organization and methodology of conducting sociological research on the health of rural population for information support of the system of social and hygienic monitoring. Methodological recommendations. Omsk: Federal State University of the Omsk region; 2004. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ойноткинова Ольга Шонкоровна**, д.м.н., профессор [**Olga Sh. Oynotkinova**, MD, PhD] Professor]; адрес: Россия, Москва, Кутузовский пр-т, д. 14, к. 138 [address: Moscow, Russia Kutuzovsky ave., 14, room 138]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>; eLibrary SPIN: 399-709; Scopus Author ID: 33156677; e-mail: olga-oynotkinova@yandex.ru

Мацкеплишвили Симон Теймурзович, д.м.н., профессор [Simon T. Matskeplishvili, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>; eLibrary SPIN: 2827-1317; e-mail: simonmats@yahoo.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Масленникова Ольга Михайловна, д.м.н. [Olga M. Maslennikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9599-7381>; eLibrary SPIN: 5516-9979; e-mail: o.m.maslennikova@gmail.com

Ларина Вера Николаевна, д.м.н., проф. [Vera N. Larina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>;

eLibrary SPIN: 3674-9620; e-mail: larinav@mail.ru

Москалев Алексей Александрович, д.м.н., профессор [Aleksey A. Moskalev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633>; eLibrary SPIN: 7012-7456; e-mail: amoskalev@list.ru

Гусаренко Сергей Александрович [Sergei A. Gusarenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-1014>;

eLibrary SPIN: 8998-2543; e-mail: nolamz@mail.ru

Кураева Виктория Михайловна [Viktoriya M. Kuraeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1437-5861>;

eLibrary SPIN: 8998-2543; e-mail: kuraeva095@mail.ru

Казбекова Александра Владимировна [Alexandra V. Kazbekova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7483-7044>;

e-mail: tulanayka@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Москалев А.А., Гусаренко С.А., Кураева В.М., Казбекова А.В. Оценка влияния нездорового питания на микробиоту кишечника, митохондриальную функцию и формирование полиорганного метаболического синдрома, пути коррекции // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №3. – С. 280-291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12916>

TO CITE THIS ARTICLE:

Oynotkinova OSh, Matskeplishvili ST, Demidova TY, Ametov AS, Larina VN, Maslennikova OM, Moskalev AA, Gusarenko SA, Kuraeva VM, Kazbekova AV. Evaluation of the impact of unhealthy nutrition on the intestinal microbiota, mitochondrial function and the formation of multiple organ metabolic syndrome, ways of correction. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):280-291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12916>

РОЛЬ ПИТАНИЯ И СОСТОЯНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



© В.П. Патракеева*, В.А. Штаборов

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

В обзоре литературы представлены результаты современных исследований взаимосвязи рациона питания и микробиоты кишечника в регуляции метаболических нарушений. Метаболический синдром, представляющий собой симптомокомплекс, сочетающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию, остается важной проблемой, являясь фактором риска сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваний и развития сахарного диабета 2 типа. Хотя патогенез метаболического синдрома пока полностью не выяснен, известно, что центральную роль играют висцеральное ожирение и связанные с ним осложнения, такие как дислипидемия и повышение уровня провоспалительных цитокинов. В статье представлены данные о влиянии употребления определенных продуктов питания, включения в рацион растительных биологически активных веществ (флавоноиды, полифенолы и др.), а также применения элиминационных диет с исключением из рациона питания углеводов или жиров, на снижение показателей риска сердечно-сосудистых катастроф, уровней глюкозы натощак, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка, лептина, инсулина, массы тела и окружности талии, уровня циркулирующих эндотоксинов и изменение активности иммунокомпетентных клеток. Представлены данные о возможном влиянии микробиоты кишечника в поддержании воспаления и формировании дегенеративных изменений в организме. Показана роль изменения соотношения уровней патогенной микрофлоры, бифидо- и лактобактерий при формировании патологического состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; ожирение; питание; микрофлора кишечника; воспаление.

NUTRITION AND THE STATE OF THE INTESTINAL MICROFLORA IN THE FORMATION OF THE METABOLIC SYNDROME

© Veronika P. Patrakeeva*, Vyacheslav A. Shtaborov

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

The literature review presents the results of modern studies of the relationship between diet and intestinal microbiota in the regulation of metabolic disorders. Metabolic syndrome, which is a symptom complex that combines abdominal obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and arterial hypertension, remains an important problem, being a risk factor for cardiovascular, neurodegenerative, oncological diseases and the development of type 2 diabetes mellitus. Although the pathogenesis of the metabolic syndrome has not yet been fully elucidated, it is known that visceral obesity and its associated complications, such as dyslipidemia and increased levels of pro-inflammatory cytokines, play a central role. The article presents data on the impact of the consumption of certain food products, the inclusion of plant biologically active substances (flavonoids, polyphenols, etc.) in the diet, as well as the use of elimination diets with the exclusion of carbohydrates or fats from the diet, on reducing the risk of cardiovascular accidents, levels of fasting glucose, total cholesterol, LDL, triglycerides, C-reactive protein, leptin, insulin, reduction in body weight and waist circumference, reduction in the level of circulating endotoxins and changes in the activity of immunocompetent cells. Data are presented on the possible influence of the intestinal microbiota in maintaining inflammation and the formation of degenerative changes in the body. The role of changes in the ratio of the levels of pathogenic microflora, bifidobacteria and lactobacilli in the formation of a pathological condition is shown.

KEYWORDS: metabolic syndrome; obesity; nutrition; intestinal microflora; inflammation.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром представляет собой симптомокомплекс, сочетающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию. При ожирении гиперплазия и гипертрофия жировой ткани приводят к исто-

щению количества кислорода, повышению экспрессии хемокинов и провоспалительных цитокинов, что способствует инфильтрации макрофагами M1 и активации Th1, поддерживающих хроническое слабовыраженное воспаление. Вероятно, свой вклад в поддержание воспаления вкладывает и микробиом, т.к. нарушение кишечного барьера при ожирении ведет к повышению

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



проницаемости для пищевых антигенов. В обзоре литературы представлены данные по изучению влияния питания и состояния кишечной микрофлоры на формирование метаболического синдрома.

ПИТАНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Хорошо известно, что значительное влияние на здоровье оказывает характер питания, и в ряде стран вводится функциональное питание, например, Food for Specified Health Use; FOSHU, которое признается как альтернатива медикаментозной терапии. Безусловно, соотношение, дефицит или избыток тех или иных питательных веществ в рационе отражаются на функционировании всего организма, в том числе могут быть причиной формирования метаболических нарушений. В рационе большинства людей присутствует большое количество продуктов длительного хранения, содержащих консерванты, которые, взаимодействуя, например, с α -амилазой, ферментом, обеспечивающим расщепление углеводов, ингибируют ее активность и замедляют, таким образом, гидролиз крахмала [1, 2]. Неоднозначна роль молочных продуктов в формировании защитных механизмов при метаболическом синдроме. Основными компонентами молочных продуктов являются Ca^{2+} , белок и жир. Ca^{2+} способствует снижению концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, повышая уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), таким образом, улучшая профиль липопротеинов сыворотки и соотношение ЛПВП к ЛПНП. Риск сердечно-сосудистых катастроф при метаболическом синдроме связан с повышенным артериальным давлением. Ca^{2+} молочных продуктов снижает систолическое и диастолическое артериальное давление за счет снижения проницаемости мембран для одновалентных и двухвалентных катионов. Ca^{2+} молочных продуктов связывает в кишечнике насыщенные жирные кислоты, образуя нерастворимые соединения, снижая, таким образом, их всасывание. Другим вариантом влияния Ca^{2+} является связывание его с желчными кислотами, что ингибирует реабсорбцию желчных кислот и повышает их клиренс. Регуляторная роль белков молочных продуктов в метаболическом синдроме определяется их способностью улучшать липидный профиль, повышая соотношение ЛПВП/ЛПНП. Также молочные белки являются предшественниками ингибирующих ангиотензин-I-превращающий фермент пептидов, которые могут снижать кровяное давление. Однако исследования по оценке влияния диет с высоким потреблением молочных продуктов неоднозначны. По одним данным, у людей с ожирением диеты с высоким содержанием Ca^{2+} (1200 мг Ca^{2+} в день, включая три порции молочных продуктов) приводили к снижению уровня инсулина [3]. По данным L. Khorraminezhad и соавт., высокое потребление молочных продуктов (≥ 4 порции/день) снижало содержание в плазме F_2 -IsoPs — основного биомаркера окислительного стресса, связанного с диабетом 2 типа, но не влияло на гликемические параметры (глюкоза натощак, инсулин и HOMA-IR) [4]. Исследование диеты в течение 6 мес с высоким потреблением молочных продуктов (3–5 порций молочных продуктов в день) показало отсутствие изменений по сравнению с контрольной груп-

пой, придерживающейся своей обычной диеты, между изменениями массы тела или состава тела, артериального давления, маркеров воспаления, функции эндотелия, адипонектина. В группе людей с высоким потреблением молока наблюдалось умеренное неблагоприятное повышение концентрации холестерина в сыворотке крови [5]. Таким образом, исследования не дают четкой поддержки гипотезы о том, что повышенное потребление молочных продуктов благотворно влияет на показатели метаболического синдрома. Хотя роль Ca^{2+} в регуляции метаболического синдрома бесспорна, пока нет ясного понимания разницы влияния Ca^{2+} молочных продуктов и Ca^{2+} в виде добавок. Вероятно, это связано с химической формой кальция (в молочных продуктах — фосфат кальция, в добавках — карбонат кальция) либо может быть объяснено синергетическим действием других молочных компонентов.

Полезными пищевыми добавками для контроля массы тела могут быть растительные продукты из-за присутствия в них многочисленных биологически активных соединений, которые способны противодействовать окислительному стрессу, связанному с ожирением, воздействовать на процессы пищеварения, пролиферацию и дифференцировку адипоцитов, а также молекулярные и метаболические пути, связанные с ожирением. Применение диет с высоким содержанием клетчатки, низкой концентрацией жиров и ежедневными аэробными нагрузками приводит к значительному снижению индекса массы тела (ИМТ), всех липидов сыворотки и соотношения липидов, уровня глюкозы натощак, инсулина, миелопероксидазы, 8-изопростагландина F_2 -альфа, C-реактивного белка, растворимого ICAM-1, растворимого P-селектина, макрофагального воспалительного белка-1- α и матриксной металлопротеиназы-9. Снижаются адгезия моноцитов и их хемотаксическая активность. Отмечается, что у 9 из 15 участников по результатам применения соответствующей диеты был отменен диагноз метаболического синдрома [6]. В Китае, Японии и Корее в качестве популярного лекарственного средства используют гриб *Phellinus linteus*, полученные из него экстракты проявляют антиканцерогенную, противовоспалительную и антиоксидантную активность, способны снижать содержание медиаторов воспаления, таких как оксид азота, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-6 и моноцитарный хемотаксический фактор 1 (MCP-1), индуцированные либо липополисахаридами (ЛПС), либо кондиционированной средой, полученной из адипоцитов и в кокультурах адипоцитов и макрофагов. Экстракты, полученные из *Phellinus linteus*, блокируют миграцию макрофагов к адипоцитам. Кроме того, возможно опосредованное влияние экстракта за счет ингибирования сигнальных путей активации клетки ERK, p38 и STAT3 [7]. Изучение влияния вегетарианского питания на метаболический синдром показывает снижение показателей риска сердечно-сосудистых катастроф, уровня глюкозы натощак, общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, C-реактивного белка, лептина, инсулина, массы тела и окружности талии, более высокие уровни растворимых рецепторов лептина и адипонектина [8–14]. С развитием исследований в области нутрицевтиков становится очевидным, что многие полезные свойства этих соединений обусловлены наличием

полифенолов. Исследования по влиянию полифенольных экстрактов из арктических ягод (болотной черники, морошки, вороники, альпийской толокнянки, брусники) при метаболическом синдроме показывают предотвращение гиперинсулинемии натощак и постпрандиальной гиперинсулинемии, уменьшают отложения триацилглицерина в печени, снижают уровень циркулирующих эндотоксинов. Но ни один из ягодных экстрактов не влиял на уровень С-пептида или увеличение массы тела [15]. Полифенолы оказывают ингибирующее влияние на дифференцировку дендритных клеток, на макрофаги, усиливают пролиферацию В- и Т-клеток, подавляют Т-хелперы (Th1, Th2, Th17 и Th9), уменьшают воспаление, модулируя взаимодействие между макрофагами и адипоцитами, снижают резистентность к инсулину [16–19]. Полифенолы уменьшают воспаление путем подавления провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях кишечника за счет индукции Treg-клеток в кишечнике, ингибирования TNF- α и индукции апоптоза, уменьшая повреждение ДНК. Полифенольные соединения могут подавлять экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR) и провоспалительных генов. Их антиоксидантная активность и способность ингибировать ферменты, участвующие в производстве эйкозаноидов, также способствуют противовоспалительным свойствам [20, 21]. *Matricaria chamomilla* (синоним: *Matricaria recutita*) — растение, известное как ромашка лекарственная, широко распространено в мире в качестве лекарственного растения. Препараты из цветков ромашки обладают антиоксидантным, противовоспалительным, антисептическим, спазмолитическим и седативным действиями, содержат ряд биологически активных соединений, в том числе эфирные масла (хамазулен, α -бисаболол), спирозифиры и фенольные соединения — фенольные кислоты, кумарины и флавоноиды. Экстракты ромашки за счет содержания полифенолов обладают защитным действием против заболеваний, связанных с окислительным стрессом, включая метаболический синдром и ожирение, ромашка ингибирует переваривание углеводов и всасывание глюкозы в кишечнике, оказывает гипогликемические и гипохолестеринемические эффекты [22–25]. Флавоноиды из пищевых и травяных растений обладают потенциально полезным действием для профилактики и лечения стеатоза печени, чувствительности к инсулину и других метаболических синдромов [26, 27]. Биоактивные флавоноиды, выделенные из корня *Scutellaria baicalensis Georgi*, помимо влияния на снижение массы тела и резистентности к инсулину, риска формирования сахарного диабета 2 типа [28], влияют на состав микробиоты кишечника. Флавоноиды (например, антоцианы) не могут полностью всасываться в желудочно-кишечном тракте и метаболизируются микробиотой кишечника [29, 30]. Употребление лютеолина, противовоспалительного флавоноида, оказывает смягчающее действие на воспаление жировой ткани и резистентность к инсулину, этот эффект может быть частично опосредован путем подавления активности M1-макрофагов в жировой ткани [31].

В качестве эффективных стратегий лечения ожирения все больше внимания уделяется составу макронутриентов в рационе. Одной из причин формирования метаболического синдрома принято считать повышенное потребление насыщенных жирных кислот. Однако огра-

ничение жиров в обычных диетах сопровождалось эпидемией ожирения и метаболического синдрома [32, 33]. Высокое содержание углеводов в таких диетах усугубляет атерогенную дислипидемию при метаболическом синдроме [34]. Вероятно, ограничение углеводов может оказывать более благоприятное влияние на развитие метаболического синдрома, чем ограничение жиров. Насыщенные жирные кислоты, выделяющиеся из адипоцитов, активируют передачу сигналов TLR4 в макрофагах и способствуют высвобождению воспалительных факторов [35]. Насыщенные жирные кислоты могут имитировать действие ЛПС, провоспалительного эндотоксина, могут напрямую стимулировать экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и TNF- α [36]. Однако значимость НЖК в формировании метаболического синдрома весьма неоднозначна. НЖК неоднородны по своим эффектам в зависимости от подтипов этих жирных кислот. Повышение потребления уровня НЖК связывают с риском формирования сахарного диабета 2 типа, но не всегда снижение доли НЖК в рационе снижает риск сахарного диабета 2 типа [37–40]. Изучение дифференцированного подхода к оценке уровня разных подтипов НЖК свидетельствует о разнонаправленном их влиянии. Так, НЖК с четной цепью (14:0, 16:0 и 18:0) были положительно связаны с заболеваемостью диабетом 2 типа, тогда как НЖК с нечетной цепью (15:0 и 17:0) и НЖК с более длинной цепью (20:0, 22:0, 23:0 и 24:0) были обратно связаны с развитием диабета 2 типа [41]. Влияние НЖК на сердечно-сосудистый риск также неоднозначно. Ранее считалось, что высокое потребление НЖК повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [42]. На сегодня не определено, какой процент в дневном рационе могут составлять НЖК. Диеты с заменой углеводов на НЖК не оказывают существенного влияния на концентрацию аполипопротеина В, НЖК могут снижать концентрацию триглицеридов в плазме, по сравнению с пищевыми углеводами [43, 44]. Влияние НЖК пищи на риск сердечно-сосудистых заболеваний связано с пищевой матрицей, через которую они потребляются. Так, например, употребление сыра может не повышать концентрацию холестерина в плазме по сравнению с маслом, имеющим такое же содержание НЖК. Для коррекции риска формирования метаболического синдрома часто используют оценку гликемического индекса и гликемической нагрузки продуктов [45]. В большинстве исследований показано, что употребление продуктов с высоким гликемическим индексом связано с повышенным риском метаболического синдрома, увеличением окружности талии, повышенным артериальным давлением, уровнем триглицеридов и глюкозы натощак, сниженными уровнями общего холестерина и С-реактивного белка [46–48]. Исследования показывают, что в формирование метаболического синдрома у подростков больший вклад вносят характер питания и в меньшей степени уровень физической активности [49–52]. Кроме того, риск формирования метаболического синдрома у детей связан с наличием ожирения у матери во время беременности и от характера питания матери и ребенка в первые годы жизни. Ожирение у матери в период беременности повышает риск неблагоприятного программирования метаболизма плода с развитием избыточной жировой ткани и инсулинорезистентности [53]. Дефицит ω -3 полиненасыщенных

жирных кислот (ПНЖК) в раннем возрасте может усугубить нарушения метаболизма, включая непереносимость глюкозы, резистентность к инсулину, ожирение и дислипидемию, тем самым повышая предрасположенность к метаболическому синдрому во взрослом возрасте. Пищевые добавки с ω -3 ПНЖК в раннем возрасте способствуют повышению чувствительности к инсулину, ингибированию глюконеогенеза и стимулированию гликогенеза, повышают толерантность взрослого потомства к диете с высоким содержанием жиров [54]. Комплекс изменений, происходящих при метаболическом синдроме, может быть причиной не только риска сердечно-сосудистой патологии, развития сахарного диабета 2 типа и онкологии, но и нейродегенеративных нарушений. Метаболические изменения, ожирение и воспаление жировой ткани, дисбактериоз кишечной микробиоты и системное слабовыраженное воспаление приводят к нарушению гематоэнцефалического барьера и развитию нейровоспаления параллельно с накоплением токсического амилоида. Позднее за этими изменениями следуют дисфункция синаптической передачи, нейродегенерация и, наконец, нарушение памяти и когнитивных функций, запуск болезни Альцгеймера [55–58].

Таким образом, характер питания является одним из первых факторов, определяющих риск формирования метаболических нарушений, начиная уже с внутриутробного развития и раннего возраста. Безусловно, положительный эффект в коррекцию метаболических показателей вносят снижение доли углеводов, повышение содержания антиоксидантов, полифенолов и флавоноидов. Однако до сих пор остаются нерешенными вопросы о необходимости и степени сокращения в рационе уровня НЖК, учитывая особенности влияния различных подтипов НЖК.

МИКРОФЛОРА КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Микробиота кишечника играет важную роль в регуляции иммунной системы, которая включает барьер слизистой оболочки кишечника и энергетический гомеостаз [59–63]. Вклад кишечной микробиоты в ожирение и его развитие впервые был предположен R. Ley и соавт. [64]. Микробиота кишечника превращает сложные углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты, муцины и пищевые волокна – в легкодоступные сахара для быстрого всасывания в кишечнике, метаболизирует длинноцепочечные жирные кислоты, полученные с пищей [65–67]. Таким образом, микробиота кишечника, влияя на метаболизм липидов, углеводов и накопление жира в печени, участвует в формировании метаболического синдрома. Микробиота способна поддерживать дифференцировку макрофагов за счет регуляции дифференцированного потребления глюкозы, глутамина и кислорода. Нарушение проницаемости кишечной стенки и, как следствие, повышение поступления бактериальных ЛПС способствуют активации экспрессии Th1 провоспалительных цитокинов интерферона гамма, TNF- α и интерлейкина-1 β , способствующих дифференцировке макрофагов в M1 воспалительный фенотип [68].

Bacteroidetes и *Firmicutes* являются доминирующими типами микробиоты кишечника и связаны с метаболи-

ческим синдромом. Известно, что у мышей с ожирением соотношение *Bacteroidetes* и *Firmicutes* было снижено, в то время как снижение массы тела увеличивало это соотношение [69–71]. Развитие ожирения характеризуется преобладанием специфических наборов бактерий, особенно *Halomonas* и *Sphingomonas*, и относительно меньшим количеством в популяции *Bifidobacteria*. Установлена прямая взаимосвязь ИМТ и частоты выявления дисбактериоза кишечника [72]. Однако, по данным некоторых авторов, не было получено взаимосвязи ИМТ с распределением *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [73–75]. Нарушение баланса между микробиотой кишечника и иммунной системой хозяина может привести к системному воспалению и резистентности к инсулину за счет активации ЛПС и провоспалительных цитокинов. Введение в рацион пребиотиков и пробиотиков может снизить гиперхолестеринемию при воспалении кишечника, уровень глюкозы натощак, инсулина плазмы натощак и НОМА-I, восстановить целостность кишечного барьера и улучшить иммунную защиту, таким образом, положительно регулируя метаболический баланс и способствуя контролю массы тела [76]. Дополнительное введение ω -3 жирных кислот, олигосахаридов в комплексе с пробиотиками и пребиотиками оказывает благотворное влияние на модулирование микробиоты кишечника и нормализацию провоспалительного состояния [77–79]. Также и применение растительных флавоноидов может снижать синтез липидов в печени и воспаление за счет модулирования кишечной микробиоты, связанной с фекальной масляной кислотой, и защиты барьерной функции кишечника [80]. Питание с включением в рацион продуктов быстрого приготовления, с избытком НЖК и простых сахаров, может быть причиной дисбактериоза кишечника и нарушения барьера кишечного эпителия. Так, при диетах с высоким содержанием жира снижается количество бифидобактерий, модулирующих барьерную функцию кишечника, и уровень эндотоксинов в кишечнике. Диеты, богатые НЖК, снижают уровень грамположительных и повышают уровень грамотрицательных бактерий, что приводит к повышению концентрации ЛПС в эпителии толстой кишки, печени и сыворотке [81, 82]. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом часто наблюдается нарушение продукции иммуноглобулина A (IgA), который вместе со слизью и антимикробными пептидами образует первую линию защиты эпителиальных клеток кишечника, защищая их от значительного количества кишечных антигенов. Нарушение в синтезе IgA приводит к дисбактериозу, такому, например, как обогащение протеобактерий, обычно наблюдаемое при ожирении и колите. Напротив, усиленная функция IgA может улучшить и даже предотвратить развитие метаболического синдрома [83–85]. Повышенная проницаемость кишечника, особенно в местах соединения эпителиальных клеток, в свою очередь, приводит к проникновению ЛПС микробиоты из кишечника в кровоток, где он активирует сигнальный комплекс CD14/TLR4/MD1 на иммунных клетках, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов с последующим развитием системного воспаления, ожирения и резистентности к инсулину. Показано, что мыши CD14-/- и TLR-/- защищены от ожирения, воспалительных и метаболических эффектов при высокожировой диете [86, 87]. При дисбактериозе, связанном

с *Candida albicans*, через поврежденную стенку кишки в кровь начинают проникать не только токсические продукты жизнедеятельности грибка, но и отдельные компоненты пищи, что способствует попаданию пищевых антигенов в кровь с последующим развитием реакций пищевой гиперчувствительности, запуску системных воспалительных реакций и метаболических нарушений [88]. Повышение уровней IgG и IgA к *Candida albicans* сочетается с повышенным ИМТ и частотой гиперчувствительности на кластер молочных продуктов, антигены продуктов семейства бобовых и глютен [89, 90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире метаболический синдром остается важной проблемой, являясь фактором риска сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваний и развития сахарного диабета 2 типа. Хотя патогенез метаболического синдрома пока полностью не выяснен, известно, что центральную роль играют висцеральное ожирение и связанные с ним осложнения, такие как дислипидемия и повышение уровня провоспалительных цитокинов. В настоящее время считается, что жировая ткань является активным эндокринным органом, который выделяет различные гуморальные факторы (адипокины), и его переход к производству провоспалительных цитокинов при ожирении, вероятно, способствует системному воспалению низкого уровня, которое наблюдается при хронических патологиях, связанных с метаболическим синдромом. Значительный

вклад в регуляцию метаболических процессов вносит микробиом кишечника. Снижение уровня патогенной микрофлоры и поддержание оптимального уровня бифидо- и лактобактерий являются необходимыми условиями поддержания здоровья организма, снижения уровня воспалительных и дегенеративных реакций. Безусловно, первоначально для решения проблемы метаболических нарушений необходима коррекция питания. Нет объемных доказательств применения элиминационных диет с исключением из рациона питания углеводов или жиров, но вполне доказана необходимость увеличения доли растительной пищи, богатой флавоноидами, полифенолами и другими активными соединениями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РФФИ № 22-25-20145 «Выяснение механизмов влияния снижения толерантности к пищевым антигенам на утилизацию глюкозы».

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

Участие авторов. Патракеева В.П. — существенный вклад в концепцию исследования и анализ данных, в написание статьи и внесение существенных правок; Штаборов В.А. — существенный вклад в подготовку статьи, получение и анализ данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Awioroko OJ, Anigboro AA, Otuechere CA, et al. α -Amylase inhibition, anti-glycation property and characterization of the binding interaction of citric acid with α -amylase using multiple spectroscopic, kinetics and molecular docking approaches. *J Mol Liq.* 2022;360(6):119454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119454>
2. Szabó K, Maccari R, Ottanà R, Gyémánt G. Extending the investigation of 4-thiazolidinone derivatives as potential multi-target ligands of enzymes involved in diabetes mellitus and its long-term complications: A study with pancreatic α -amylase. *Carbohydr Res.* 2021;499:108220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.108220>
3. van Meijl LEC, Vrolix R, Mensink RP. Dairy product consumption and the metabolic syndrome. *Nutr Res Rev.* 2008;21(2):148-157. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422408116997>
4. Khorraminezhad L, Bilodeau J-F, Greffard K, Larose J, Rudkowska I. Impact of Dairy Intake on Plasma F2-IsoProstane Profiles in Overweight Subjects with Hyperinsulinemia: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients.* 2021;13(6):2088. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13062088>
5. Wennersberg MH, Smedman A, Turpeinen AM, et al. Dairy products and metabolic effects in overweight men and women: results from a 6-mo intervention study. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(4):960-968. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27664>
6. Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol.* 2006;100(5):1657-1665. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01292.2005>
7. Zhang M, Xie Y, Su X, et al. Inonotus sanghuang Polyphenols Attenuate Inflammatory Response Via Modulating the Crosstalk Between Macrophages and Adipocytes. *Front Immunol.* 2019;10(5):1657-1665. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00286>
8. Teixeira R de CM de A, Molina M del CB, Zandonade E, Mill JG. Risco cardiovascular em vegetarianos e onívoros: um estudo comparativo. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):1657-1665. doi: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007001600005>
9. Yokoyama Y, Barnard ND, Levin SM, Watanabe M. Vegetarian diets and glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(5):373-382. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2014.10.04>
10. Barnard ND, Levin SM, Yokoyama Y. A systematic review and meta-analysis of changes in body weight in clinical trials of vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet.* 2015;15(6):954-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.11.016>
11. Huang R-Y, Huang C-C, Hu FB, Chavarro JE. Vegetarian Diets and Weight Reduction: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med.* 2016;31(1):109-116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3390-7>
12. Baden MY, Satija A, Hu FB, Huang T. Change in Plant-Based Diet Quality Is Associated with Changes in Plasma Adiposity-Associated Biomarker Concentrations in Women. *J Nutr.* 2019;149(4):676-686. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy301>
13. Kim H, Lee K, Rebholz CM, Kim J. Plant-based diets and incident metabolic syndrome: Results from a South Korean prospective cohort study. *PLOS Med.* 2020;17(11):e1003371. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003371>
14. Mc Grath L, Fernandez M-L. Plant-based diets and metabolic syndrome: Evaluating the influence of diet quality. *Journal of Agriculture and Food Research.* 2022;9:100322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2022.100322>
15. Anhê FF, Varin TV, Le Barz M, et al. Arctic berry extracts target the gut-liver axis to alleviate metabolic endotoxaemia, insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Diabetologia.* 2018;61(4):919-931. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4520-z>
16. del Cornò M, Scazzocchio B, Masella R, Gessani S. Regulation of Dendritic Cell Function by Dietary Polyphenols. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(5):737-747. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.713046>

17. Buttari B, Profumo E, Facchiano F, et al. Resveratrol Prevents Dendritic Cell Maturation in Response to Advanced Glycation End Products. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013(4):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/574029>
18. Dugo L, Belluomo MG, Fanali C, et al. Effect of Cocoa Polyphenolic Extract on Macrophage Polarization from Proinflammatory M1 to Anti-Inflammatory M2 State. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017(4):1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/6293740>
19. Zhang M, Xie Y, Su X, et al. Inonotus sanghuang Polyphenols Attenuate Inflammatory Response Via Modulating the Crosstalk Between Macrophages and Adipocytes. *Front Immunol*. 2019;10(4):1-11. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00286>
20. Shakoor H, Feehan J, Apostolopoulos V, et al. Immunomodulatory Effects of Dietary Polyphenols. *Nutrients*. 2021;13(3):728. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13030728>
21. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018;10(11):1618. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111618>
22. Kwon E-Y, Choi M-S. Luteolin Targets the Toll-Like Receptor Signaling Pathway in Prevention of Hepatic and Adipocyte Fibrosis and Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients*. 2018;10(10):1415. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10101415>
23. Jabri M-A, Rtibi K, Sebai H. Chamomile decoction mitigates high fat diet-induced anxiety-like behavior, neuroinflammation and cerebral ROS overload. *Nutr Neurosci*. 2022;25(7):1350-1361. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1859727>
24. Villa-Rodriguez JA, Kerimi A, Abranko L, et al. Acute metabolic actions of the major polyphenols in chamomile: an in vitro mechanistic study on their potential to attenuate postprandial hyperglycaemia. *Sci Rep*. 2018;8(1):5471. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23736-1>
25. Franco EPD de, Contesini FJ, Lima da Silva B, et al. Enzyme-assisted modification of flavonoids from *Matricaria chamomilla*: antioxidant activity and inhibitory effect on digestive enzymes. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020;35(1):42-49. doi: <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1681989>
26. Herrera-Balandrano DD, Chai Z, Hutabarat RP, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of blueberry anthocyanins by AMPK activation: In vitro and in vivo studies. *Redox Biol*. 2021;46(1):102100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102100>
27. Rufino AT, Costa VM, Carvalho F, Fernandes E. Flavonoids as antiobesity agents: A review. *Med Res Rev*. 2021;41(1):556-585. doi: <https://doi.org/10.1002/med.21740>
28. Ju M, Liu Y, Li M, et al. Baicalin improves intestinal microecology and abnormal metabolism induced by high-fat diet. *Eur J Pharmacol*. 2019;857(1):172457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172457>
29. Tian L, Tan Y, Chen G, et al. Metabolism of anthocyanins and consequent effects on the gut microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(6):982-991. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1533517>
30. Lin Y, Wang Z-Y, Wang M-J, et al. Baicalin attenuate diet-induced metabolic syndrome by improving abnormal metabolism and gut microbiota. *Eur J Pharmacol*. 2022;925(6):174996. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174996>
31. Baek Y, Lee MN, Wu D, Pae M. Luteolin reduces adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in postmenopausal obese mice. *J Nutr Biochem*. 2019;71(6):72-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.06.002>
32. Seshadri P, Iqbal N, Stern L, et al. A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med*. 2004;117(6):398-405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.04.009>
33. Feinman RD, Volek JS. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(4):256-263. doi: <https://doi.org/10.1080/14017430802014838>
34. Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-31>
35. Nguyen MTA, Favelukis S, Nguyen A-K, et al. A Subpopulation of Macrophages Infiltrates Hypertrophic Adipose Tissue and Is Activated by Free Fatty Acids via Toll-like Receptors 2 and 4 and JNK-dependent Pathways. *J Biol Chem*. 2007;282(48):35279-35292. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M706762200>
36. Estadella D, da Penha Oller do Nascimento CM, Oyama LM, Ribeiro EB, Dâmaso AR, de Piano A. Lipotoxicity: Effects of Dietary Saturated and Transfatty Acids. *Mediators Inflamm*. 2013;2013(48):1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/137579>
37. Micha R, Mozaffarian D. Saturated Fat and Cardiometabolic Risk Factors, Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes: a Fresh Look at the Evidence. *Lipids*. 2010;45(10):893-905. doi: <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3393-4>
38. Tinker LF. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Treated Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women<subtitle>The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial</subtitle>. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1500. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1500>
39. Sluijs I, Forouhi NG, Beulens JW, et al. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):382-390. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.021907>
40. O'Connor LM, Lentjes MAH, Luben RN, et al. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary. *Diabetologia*. 2014;57(5):909-917. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3176-1>
41. Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):810-818. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70146-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70146-9)
42. Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):894-902. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.894>
43. Lamarche B, Couture P. It is time to revisit current dietary recommendations for saturated fat. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(12):1409-1411. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0141>
44. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):535-546. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27725>
45. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, et al. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(5):1625-1632. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab233>
46. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.06.002>
47. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(8):699-706. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.008>
48. Jun S, Lee S, Lee J, Kim J. Diets high in glycemic index and glycemic load are associated with an increased risk of metabolic syndrome among Korean women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(5):1154-1164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.01.017>
49. Pan Y, Pratt CA. Metabolic Syndrome and Its Association with Diet and Physical Activity in US Adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(2):276-286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.10.049>
50. Hooshmand F, Asghari G, Yuzbashian E, et al. Modified Healthy Eating Index and Incidence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Pediatr*. 2018;197(2):134-139.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.080>
51. Kehoe SH, Krishnaveni G V, Veena S, et al. Active children are less adipose and insulin resistant in early adolescence; evidence from the Mysore Parthenon Cohort. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):503. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1855-2>
52. Summer SS, Jenkins T, Inge T, et al. Association of diet quality, physical activity, and abdominal obesity with metabolic syndrome z-score in black and white adolescents in the US. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(2):346-354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.10.021>
53. Кажина М.В. Беременность на фоне ожирения: дебют метаболического синдрома матери и программирование метаболического синдрома плода // *Охрана материнства и детства*. — 2018. — Т. 1 — №31. — С. 17-22. [Kazhina M.V. Beremennost' na fone ozhireniia: debiut metabolicheskogo sindroma materi i programmirovaniye metabolicheskogo sindroma ploda. *Okhrana materinstva i detstva*. 2018;1(31):17-22. (In Russ.)].

54. Wang D-D, Wu F, Zhang L-Y, et al. Effects of dietary n-3 PUFA levels in early life on susceptibility to high-fat-diet-induced metabolic syndrome in adult mice. *J Nutr Biochem*. 2021;89(2):108578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108578>
55. Agarwal P, Dhana K, Barnes LL, et al. Unhealthy foods may attenuate the beneficial relation of a Mediterranean diet to cognitive decline. *Alzheimer's Dement*. 2021;17(7):1157-1165. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12277>
56. Noble EE, Olson CA, Davis E, et al. Gut microbial taxa elevated by dietary sugar disrupt memory function. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):194. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01309-7>
57. Zhuang Z-Q, Shen L-L, Li W-W, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018;63(4):1337-1346. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-180176>
58. Więckowska-Gacek A, Mietelska-Porowska A, Wydrych M, Wojda U. Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2021;70(4):101397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101397>
59. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(3):979-984. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
60. Guida S, Venema K. Gut microbiota and obesity: Involvement of the adipose tissue. *J Funct Foods*. 2015;14(3):407-423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.02.014>
61. Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;2018(3):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2037838>
62. Маневич Т.М. Кишечная микробиота, боль, деменция // *Российский журнал боли*. — 2022. — Т. 20. — №1. — С. 48-55. [Manevich TM. Intestinal microbiota, pain, dementia. *Russ J Pain*. 2022;20(1):48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/pain2022001148>
63. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — №5. — С. 116-125. [Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI, et al. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):116-125. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125>
64. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(31):11070-11075. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
65. Stephens RW, Arhire L, Covasa M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. *Obesity*. 2018;26(5):801-809. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22179>
66. Sanmiguél C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr Obes Rep*. 2015;4(2):250-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0152-0>
67. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., и др. Микробиота кишечника как отдельная система организма // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2019. — Т. 8. — №4-5. — С. 36-43. [Yudina YV, Korsunsky AA, Aminova AI, et al. Gut microbiota as a separate body system. *Dokazatel'naya Gastroenterol*. 2019;8(4-5):36-43. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136>
68. Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;2018(4-5):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2037838>
69. Hansen AK, Hansen CH, Krych L, Nielsen DS. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17727-17736. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17727>
70. Pedersen R, Ingerslev H-C, Sturek M, et al. Characterisation of Gut Microbiota in Ossabaw and Göttingen Minipigs as Models of Obesity and Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2013;8(2):e56612. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056612>
71. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4223-4233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.09.039>
72. Guevara-Cruz M, Flores-López AG, Aguilar-López M, et al. Improvement of Lipoprotein Profile and Metabolic Endotoxemia by a Lifestyle Intervention That Modifies the Gut Microbiota in Subjects With Metabolic Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):1720-1724. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012401>
73. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes*. 2008;32(11):1720-1724. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
74. Mai V, McCrary QM, Sinha R, Gleib M. Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers. *Nutr J*. 2009;8(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-49>
75. Patil DP, Dhotre DP, Chavan SG, et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *J Biosci*. 2012;37(4):647-657. doi: <https://doi.org/10.1007/s12038-012-9244-0>
76. Ruan Y, Sun J, He J, et al. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132121. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132121>
77. Basak S, Banerjee A, Pathak S, Duttaroy AK. Dietary Fats and the Gut Microbiota: Their impacts on lipid-induced metabolic syndrome. *J Funct Foods*. 2022;91:105026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105026>
78. Творогова Т.М., Корниенко Е.А. Микронутритивный дефицит и кишечная микробиота как факторы, влияющие на иммунный ответ, роль микробиоты и ее метаболитов // *Эффективная фармакотерапия*. — 2020. — Т. 16. — №10. — С. 6-11. [Tvorogova TM, Korniyenko YA. Micronutritive Deficiency and Intestinal Microbiota as Factors Affecting the Immune Response, the Role of the Microbiota and Its Metabolites. *Eff Pharmacother*. 2020;16(10):6-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-10-6-11>
79. Крылова И.А., Купаев В.И., Лямин А.В., и др. Метапробиотики — новая возможность коррекции микробиоты кишечника // *Наука и инновации в медицине*. — 2021. — Т. 6. — №1. — С. 29-32. [Krylova IA, Kupaev VI, Lyamin AV, et al. Meta-prebiotics: a new way to control the intestinal microbiota. *Sci Innov Med*. 2021;6(1):29-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2021-6-1-29-32>
80. Sun W-L, Li X-Y, Dou H-Y, et al. Myricetin supplementation decreases hepatic lipid synthesis and inflammation by modulating gut microbiota. *Cell Rep*. 2021;36(9):109641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109641>
81. Jiang P, Zheng W, Sun X, et al. Sulfated polysaccharides from *Undaria pinnatifida* improved high fat diet-induced metabolic syndrome, gut microbiota dysbiosis and inflammation in BALB/c mice. *Int J Biol Macromol*. 2021;167(9):1587-1597. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.116>
82. Reichardt F, Chassaing B, Nezami BG, et al. Western diet induces colonic nitroergic myenteric neuropathy and dysmotility in mice via saturated fatty acid- and lipopolysaccharide-induced TLR4 signalling. *J Physiol*. 2017;595(5):1831-1846. doi: <https://doi.org/10.1113/JP273269>
83. Guo J, Han X, Huang W, et al. Interaction between IgA and gut microbiota and its role in controlling metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2021;22(4):1831-1846. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13155>
84. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, et al. Obese-type Gut Microbiota Induce Neurobehavioral Changes in the Absence of Obesity. *Biol Psychiatry*. 2015;77(7):607-615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.012>
85. Morales P, Fujio S, Navarrete P, et al. Impact of Dietary Lipids on Colonic Function and Microbiota: An Experimental Approach Involving Orlistat-Induced Fat Malabsorption in Human Volunteers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(4):e161. doi: <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.20>
86. Klingbeil E, de La Serre CB. Microbiota modulation by eating patterns and diet composition: impact on food intake. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2018;315(6):R1254-R1260. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00037.2018>
87. Łuc M, Misiak B, Pawłowski M, et al. Gut microbiota in dementia. Critical review of novel findings and their potential application. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021;104(6):110039. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110039>
88. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1344-1350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.037>

89. Новиков П.С., Черевко Н.А., Денисенко О.А., и др. Роль *Candida albicans* в развитии пищевой гиперчувствительности и метаболических нарушений // *Российский иммунологический журнал*. — 2019. — Т. 13. — №2-2. — С. 1057-1059. [Novikov PS, Cherevko NA, Denisenko OA, et al. Rol' *Candida albicans* v razvitii pishchevoi giperchuvstvitel'nosti i metabolicheskikh narushenii. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2019;13(2-2):1057-1059. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S102872210006474-6>
90. Добродеева Л.К. *Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта*. — Екатеринбург: УрО РАН; 2018. — 172 с. [Dobrodeeva L.K. *Aktivnost' immunnykh reaktsii v zavisimosti ot kharaktera pitaniia i sostoianiiia organov zheludochno-kishechnogo trakta*. — Ekaterinburg: UrO RAN; 2018. 172 p. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Патракеева Вероника Павловна**, к.б.н. [**Veronika P. Patrakeeva**, PhD in biology]: Россия, 163069, Архангельск, наб. Северной Двины, д. 23 [address: 23 emb. Northern Dvina, 163069, Archangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6219-5964>; Researcher ID: AAV-1307-2020; Scopus Author ID: 42962303300; eLibrary SPIN: 9573-1094; e-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Штаборов Вячеслав Анатольевич, к.б.н. [Vyacheslav A. Shtaborov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1142-4410>; eLibrary SPIN: 9519-4149; e-mail: schtaborov@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Патракеева В.П., Штаборов В.А. Роль питания и состояния микрофлоры кишечника в формировании метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 292-299. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12893>

TO CITE THIS ARTICLE:

Patrakeeva VP, Shtaborov VA. Nutrition and the state of the intestinal microflora in the formation of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):292-299. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12893>

ВОЗМОЖНОСТИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© Р.М. Гусейнова*, Е.А. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) — ключевые проблемы здравоохранения во всем мире. По данным ретроспективных исследований, распространенность ожирения с 1980 г. удвоилась более чем в 70 странах, а вместе с ним и развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и их осложнений. Существует множество медикаментозных способов лечения СД2, однако добиться стойкого клинически значимого эффекта на долгосрочной основе довольно сложно. Наличие у пациента обоих заболеваний создает трудности как для оптимизации углеводного обмена, так и для достижения нормальной массы тела. Многие сахароснижающие препараты приводят к увеличению массы тела, что, в свою очередь, способствует нарастанию инсулинорезистентности (ИР) и требует дальнейшей интенсификации терапии.

В последние годы появляется все больше данных о взаимосвязи между кишечной микробиотой (КМ), ожирением и СД2. В мире наблюдается неуклонный рост интереса к такой медицинской технологии, как трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). Поскольку имеются данные о связи КМ с развитием ИР и СД2, возможность применения ТФМ потенциально может являться одним из новых методов лечения.

В данном обзоре рассмотрено современное состояние проблемы, обсуждена возможность изменения КМ как терапевтической стратегии при ожирении и СД2 с акцентом на аутологичную трансплантацию фекальной микробиоты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; ожирение; сахарный диабет 2 типа; аутологичная трансплантация фекальной микробиоты.

POSSIBILITIES OF AUTOLOGOUS FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH OBESITY AND DIABETES MELLITUS

© Raisat M. Guseinova*, Ekaterina A. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are major problems for public health all over the world. According to retrospective research, the prevalence of obesity has doubled in more than 70 countries since 1980, as well as the prevalence of obesity complications (atherosclerotic cardiovascular diseases, nonalcoholic fatty liver disease and their complications). There are many drug therapies for T2DM, but it is difficult to achieve a stable, clinically relevant effect on a long-term basis. The fact that a patient has both conditions makes it difficult to optimize carbohydrate metabolism and to achieve normal body weight. Many antidiabetic drugs cause weight gain, which, in turn, contributes to the growth of insulin resistance (IR) and requires further intensification of therapy.

In the last few years, there is a growing evidence of the relationship between the gut microbiota (GM), obesity and T2DM. There has been a steady growth of interest in such medical technology as fecal microbiota transplantation (FMT) in the world. Since there is data on the association of the gut microbiota (GM) with the development of IR and T2DM, the possibility of FMT can potentially be one of the new methods of treatment. This review presents the current state of the problem and discusses the possibility of modifying GM as a therapeutic strategy in obesity and T2DM with an accent on autologous fecal microbiota transplantation.

KEYWORDS: fecal microbiota; obesity; diabetes mellitus type 2; autologous fecal microbiota transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия кишечная микробиота (КМ) позиционируется как новый орган в человеческом организме. В настоящее время активно обсуждается концепция использования КМ в клинической практике в качестве терапевтического вмешательства при метаболических заболеваниях. Кишечные бактерии через различные метаболиты могут влиять на метаболизм организма человека, вызывая эпигенетические изменения ключевых генов. Опосредованно КМ может стимулировать начало и прогрессирование различных заболеваний, таких как ожи-

рение и сахарный диабет 2 типа (СД2), воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, некоторые онкологические заболевания, нейродегенеративные и поведенческие расстройства [1–3]. Функционирование и состав КМ зависят от многих факторов. Некоторые из них неизменны, такие как возраст и генетика, другие могут быть модифицированы, включая лекарственные препараты, образ жизни и режим питания [4–11].

Существует несколько способов влияния на КМ, включающих соблюдение гипокалорийного питания, прием пре-, про- и метабиотиков (постбиотиков), а также трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) [12].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В последние годы все больше исследователей изучают терапевтическую возможность использования ТФМ как метода передачи различных полезных микробных сообществ из кишечника донора в кишечник реципиента [13–16]. Зарубежные клинические рекомендации рассматривают ТФМ как метод лечения инфекции *Clostridium difficile*, не поддающейся терапии стандартными средствами [17], однако в РФ этот метод не зарегистрирован [18].

Применение ТФМ для лечения других заболеваний пока находится в области экспериментальных разработок. В настоящее время имеются данные об эффективности ТФМ при лечении неинфекционных заболеваний, в том числе ожирения и СД2 [19].

При подготовке обзора были использованы следующие полнотекстовые и библиографическо-реферативные базы данных: Национальной медицинской библиотеки США (PubMed, Medline, Google Scholar); научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU и КиберЛенинка (cyberleninka.ru). Поиск источников первичной информации осуществлялся на глубину 18 лет (2004–2022 гг.) по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): кишечная микробиота; ожирение; сахарный диабет 2 типа; аутоотрансплантация фекальной микробиоты. Сайты издательств Springer, Elsevier и Nature medicine использовались для доступа к полному тексту статей. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR) и фильтры: типы статей — клинические исследования, систематические обзоры, метаанализы.

Влияние ТФМ на метаболические заболевания

Ожирение — мультифакториальное заболевание. Неспособность идентифицировать ключевую причину данного расстройства препятствует потенциальному лечению методом ТФМ. При этом сочетание ТФМ с диетическими и поведенческими вмешательствами может ускорить снижение массы тела [20, 21]. ТФМ изменяет соотношение функциональной активности бактерий кишечника. Это приводит к активации механизмов, способных повлиять на метаболические процессы: увеличению высвобождения глюкагоноподобного пептида 1 типа, изменению выработки желчных кислот и некоторых короткоцепочечных жирных кислот. Предполагается, что воздействие на данные механизмы может определять эффективность ТФМ в лечении ожирения или СД2 [22–25].

В последние годы проведено множество исследований, в которых оценивалась роль ТФМ в лечении ожирения и метаболических заболеваний. Исследования показали противоречивые результаты. В одной из работ [18] в группе мужчин с ожирением и метаболическим синдромом (в соответствии с критериями NCEP: ATP III) донорская ТФМ привела к значительному краткосрочному положительному терапевтическому эффекту — улучшению чувствительности к инсулину через 6 нед от проведения ТФМ. Одновременно показано, что полное отсутствие долгосрочного клинического эффекта связано с возвращением к исходному уровню как кишечного состава микробиоты, так и метаболитов плазмы. В другом пилотном исследовании [26], включившем 24 пациента с ожирением и высоким риском развития СД2, еженедельная ТФМ привела к приживлению КМ в течение 12-недельного периода, в то же время не было обнаружено влияния

процедуры на чувствительность к инсулину, массу тела и композиционный состав. Отчасти отсутствие значимого влияния ТФМ на метаболические параметры авторы объясняют малым объемом исследуемой выборки, а также включением участников с легкой инсулинорезистентностью.

Существуют примеры наблюдений с положительным эффектом ТФМ при метаболических заболеваниях: в ходе аллогенной ТФМ у пациентов с СД2 значительно повышалась чувствительность к инсулину, однако через 18 нед положительные изменения нивелировались [27].

Таким образом, ТФМ как самостоятельный метод лечения, вероятно, недостаточно эффективна в компенсации метаболических заболеваний, однако может дополнять комплексную терапию ожирения и СД2. В связи с этим необходима разработка безопасного способа доставки КМ в организм реципиента.

Сложности применения донорской (аллогенной) ТФМ в сравнении с аутоотрансплантацией

Донорская трансплантация, представляющая собой перенос фрагмента КМ от условно здорового донора пациенту, — наиболее часто используемый вариант ТФМ. На сегодняшний день не существует установленных алгоритмов ТФМ, как и четких критериев отбора надежных доноров. В силу риска трансмиссии патогенов необходим тщательный подбор доноров, основная цель которого — исключение всех нежелательных явлений для реципиента. Ранее считалось, что доноров для ТФМ необходимо выбирать среди близких родственников пациента, предполагая наличие схожего микробиома, что повышало шансы на успех и снижало риск передачи инфекций [28, 29]. Однако впоследствии было доказано, что ТФМ с использованием фекалий неродственных доноров не менее эффективна [30, 31].

В системном обзоре, проведенном E. Gough и соавт., включившем 317 пациентов с рецидивом инфекции *Cl. difficile* и псевдомембранозным колитом, не было показано значимых различий между числом выздоровлений среди реципиентов, получавших фекалии от родных, в сравнении с теми, кто получил кал от неродных доноров (93 и 84% соответственно). Также не имел значения такой фактор, как пол пациента и донора [32].

В одном из ранних руководств, опубликованном в 2011 г. J. Bakken и соавт., представлены позиции, которые необходимо учитывать при отборе потенциальных доноров. Протокол обследования включает анкетирование с целью получения данных об образе жизни, привычках, анамнезе имеющихся заболеваний, а также лабораторную диагностику биоматериала для определения риска передачи инфекций [33]. При этом в случае выявления отклонений на любом этапе скрининга донор исключается из программы обследования.

Отсутствие единства в подходах к ТФМ привело к созданию в 2019 г. международных рекомендаций по биобанкированию КМ и отбору доноров на эту процедуру [34]. Согласно данным рекомендациям, в качестве доноров следует привлекать лиц в возрасте от 18 до 50 лет, предполагая, что после 50 лет у донора в большинстве случаев имеются сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на состав КМ [35]. Некоторые авторы ориентированы на возраст не более 60 лет,

однако считается, что донор может быть и старше, если он является родственником реципиента [36].

Разрешается участие доноров с индексом массы тела (ИМТ) до 30 кг/м² [34], по некоторым данным — до 25 кг/м² [37]. Ограничение потенциальных доноров по ИМТ связано с отличием состава КМ у людей с ожирением от микробиоты здоровых лиц с нормальными показателями ИМТ.

По данным обзора литературы, трансплантация донорских фекалий от людей с ожирением, депрессией или хроническими бессимптомными инфекциями может привести к развитию у реципиента аналогичных заболеваний, отягощая качество жизни больных [38–40].

Фактором, ограничивающим применение донорского материала, является вопрос безопасности процедуры в отношении потенциального риска развития инфекционных заболеваний. В июле 2013 г. Администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) официально подтвердила, что будет регулировать вопросы применения препаратов, полученных на основе фекалий человека, в клинической практике. В настоящее время имеются данные о двух летальных исходах у пациентов с ослабленным иммунитетом после экспериментального применения ТФМ. Два пациента получили КМ от разных доноров для борьбы с клостридиальной кишечной инфекцией. У обоих в стуле обнаружили энтеропатогенный штамм кишечной палочки. Еще четверо также страдали инфекцией *Cl. difficile* и получили КМ от одного и того же донора. Впоследствии у них обнаружили штаммы кишечной палочки, которые выделяют шигаподобный токсин [41, 42]. Следует отметить, что нежелательные явления после ТФМ — это в основном легкие реакции, такие как диарея, боли в животе и метеоризм. При этом большинство из них проходят самостоятельно.

Таким образом, подбор доноров для ТФМ является сложной задачей. По некоторым данным, в США около 90% потенциальных доноров исключаются на 1-м этапе отбора — анкетировании, в Австралии это число составило около 50% [43, 44].

Учитывая экспоненциальный рост ТФМ, существует потребность в стандартизации скрининга и оптимизации выбора доноров с учетом риска передачи патогенов. Однако даже в случае первоначально успешной в метаболическом отношении ТФМ через определенное время эффект от этой процедуры пропадает. Связано это с тем, что КМ от донора не может длительно существовать в новой среде и через определенное время КМ хозяина вытесняет трансплантированную микробиоту.

Преимущества аутоотрансплантации фекальной микробиоты

Аутоотрансплантация представляется перспективной стратегией изменения КМ с минимальными побочными эффектами, поскольку трансплантируются собственные фекалии человека и минимизируется возможность передачи инфекционных и неинфекционных заболеваний. По аналогии с применением донорского материала, для аутоотрансплантации также не установлены стандарты процедуры.

Экспериментально в исследовании на животных показано, что аутоотрансплантация КМ способствует потере веса и жировой массы, потенцируя липолиз жировой ткани и окисление жирных кислот в печени. После этой

процедуры у животных отмечаются увеличение экспрессии жировой триглицеридлипазы и значимое улучшение чувствительности к инсулину [45]. Стоит отметить, что наблюдаемые благоприятные эффекты после ТФМ исчезали, если животных предварительно лечили антибиотиками в течение 6 дней, что согласуется с результатами исследования [46], которое показало ликвидацию метаболизм-регуляторных функций КМ и, соответственно, благоприятных эффектов. Данные результаты можно учитывать при разработке стратегий по изменению КМ в условиях эры антибиотикорезистентности.

Клинических исследований, посвященных сравнению ауто- и донорской трансплантации, не так много. В двух недавно проведенных исследованиях оценивались детерминанты эффективности ТФМ у пациентов с *Cl. difficile* и метаболическим синдромом. Авторы пришли к выводу, что чужеродные штаммы бактерий с большей вероятностью заселят новую среду, если данный вид уже присутствует в ней [47, 48]. Это говорит о явных преимуществах аутоотрансплантации перед донорской, поскольку обеспечивает почти 100% присутствие вида в организме реципиента. Также выявлено благоприятное воздействие аутоотрансплантации в отношении кардиометаболических биомаркеров, отмечен более низкий уровень адипокинов.

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 21 больного с впервые выявленным СД Р. Groot и соавт. доказали, что и донорская, и ауто-ТФМ достоверно снижает выработку эндогенного инсулина у пациентов с впервые выявленным СД. Через 12 мес уровень стимулированного С-пептида в группе пациентов с аутоотрансплантацией значительно снизился по сравнению с донорской [49].

В целом необходимо сказать, что по влиянию на массу тела аутоотрансплантация сопоставима с трансплантацией донорской КМ, однако есть условия, позволяющие улучшить результативность аутоотрансплантации. К одному из таких условий относится питание с высоким содержанием зеленых растений (*вольфия шаровидная*). Данный вид питания способен оптимизировать микробиом для трансплантации [50]. В течение первых 6–14 мес аутоотрансплантация заметно замедлила прирост массы тела в группе пациентов «зеленой» диеты по сравнению с группой плацебо (17,1 и 50% соответственно). Кроме того, отмечено уменьшение прироста окружности талии в группе аутоотрансплантации по сравнению с плацебо (на 1,89 и 5,05 см соответственно) и повышение уровня инсулина. Стоит отметить, что «зеленая» диета была единственным вмешательством, которое вызвало значительное изменение состава микробиома и способствовала сохранению связанных с потерей веса специфических бактерий после аутоотрансплантации. В исследовании, проведенном V. Mosconi и соавт., показано, что добавление низкоферментируемой клетчатки в рацион питания после ТФМ может улучшить чувствительность к инсулину и способствовать снижению массы тела у лиц с морбидным ожирением через 6 мес терапии. При этом данные эффекты нивелировались к 12-й неделе [51].

Влияние аутоотрансплантации на адипокины, маркеры воспаления и холестерин крови, а также сохранение состава КМ продемонстрировано в исследовании E. Rinott и соавт. [52]. После фазы потери массы тела (0–6 мес)

90 участников с абдоминальным ожирением разделены на группы для получения замороженной КМ или плацебо. Спустя 8–14 мес в группе пациентов с ауто трансплантацией КМ сохранялись положительные метаболические отличия от группы плацебо, достигнутые на этапе снижения массы тела, а именно: снижение уровней лептина (-3,54 и -0,82 нг/мл соответственно), С-реактивного белка (-1,45 и -0,66 мг/л), интерлейкина-6 (-0,03 и 1,11 пг/мл; $P=0,03$) и общего холестерина (2,2 и 13,1 мг/дл; $P=0,04$).

Таким образом, ауто трансплантация КМ — безопасная и потенциально эффективная опция в отношении снижения массы тела и гликемического контроля. При этом эффективность аутологичной ТФМ, по данным исследований, увеличивается при соблюдении принципов гипокалорийного питания, увеличения потребления пищевых волокон. Подобное синергетическое влияние может улучшить комплаентность пациентов в соблюдении диетических рекомендаций и позволит уменьшить угрозу дальнейшего распространения эпидемии ожирения, СД и ассоциированных с ними осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТФМ является активно изучаемым направлением терапии не только гастроэнтерологических и инфекци-

онных заболеваний, но и метаболических расстройств. На текущий момент данные литературы об эффективности ТФМ при ожирении и СД противоречивы, что может быть связано с отсутствием четкого протокола проведения данной процедуры. ТФМ от донора несет в себе опасность трансмиссии патогенных возбудителей, в связи с чем проведение ауто трансплантации кишечной микробиоты может обладать большей безопасностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет средств гранта Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение N 075-15-2022-310).

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

Участие авторов. Гусейнова Р.М. — поиск литературы, анализ литературных данных, написание статьи; Шестакова Е.А. — поиск литературы, анализ литературных данных, написание статьи, финальная редакция 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

- Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145-155. doi: <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- Yu F, Han W, Zhan G, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to the development of type 2 diabetes mellitus in db/db mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(22):10454-10467. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102469>
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-227. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11053>
- Ussar S, Griffin NW, Bezy O, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome [published correction appears in *Cell Metab*. 2016;23(3):564-566]. *Cell Metab*. 2015;22(3):516-530. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.007>
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789-799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-108. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [published correction appears in *Nature*. 2017;545(7652):116]. *Nature*. 2015;528(7581):262-266. doi: <https://doi.org/10.1038/nature15766>
- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560-564. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>
- Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, et al. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature*. 2016;535(7610):48-55. doi: [10.1038/nature18845](https://doi.org/10.1038/nature18845)
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Mackowiak PA. Recycling metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Front Public Heal*. 2013;1(12):2317-2323. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00052>
- Grigoroff S. *Revue Medicale de la Suisse Romande*. Geneve: Georg&G; 1905.
- Scott KP, Antoine J-M, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Heal Dis*. 2015;26(2):145-155. doi: <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.25877>
- Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection [published correction appears in *JAMA*. 2015;313(7):729]. *JAMA*. 2014;312(17):1772-1778. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13875>
- McCune VL, Struthers JK, Hawkey PM. Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(3):201-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.10.009>
- Austin M, Mellow M, Tierney WM. Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Med*. 2014;127(6):479-483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.017>
- Aron-Wisniewsky J, Clément K, Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? *Curr Diab Rep*. 2019;19(8):51. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1180-z>
- Koote RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611-619.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>
- Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107-2115. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316434>
- Ng SC, Xu Z, Mak JWY, et al. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomised controlled trial. *Gut*. 2022;71(4):716-723. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323617>
- Wang H, Lu Y, Yan Y, et al. Promising treatment for type 2 diabetes: fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance and impaired islets. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:455. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(44):15718-15723. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>

23. Khan MT, Nieuwdorp M, Bäckhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab.* 2014;20(5):753-760. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.006>
24. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J.* 2010;24(12):4948-4959. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.10-164921>
25. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
26. Yu EW, Gao L, Stastka P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003051. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003051>
27. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [published correction appears in *Gastroenterology.* 2013;144(1):250]. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913-916.e7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
28. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):500-508. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/ajg.2013.59>
29. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1044-1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.014>
30. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407-415. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
31. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing Clostridium difficile infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis.* 2014;58(11):1515-1522. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu135>
32. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53(10):994-1002. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cir632>
33. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating Clostridium difficile Infection With Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1044-1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.014>
34. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2019;68(12):2111-2121. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319548>
35. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Inf.* 2017;23(12):924-930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.015>
36. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66(4):569-80. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017>
37. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut.* 2018;67(11):1920-1941. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316818>
38. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(3):979-984. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
39. Xiao L, Yan J, Yang T, et al. Fecal Microbiome Transplantation from Children with Autism Spectrum Disorder Modulates Tryptophan and Serotonergic Synapse Metabolism and Induces Altered Behaviors in Germ-Free Mice. *mSystems.* 2021;6(2):1920-1941. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.01343-20>
40. Pu Y, Tan Y, Qu Y, et al. A role of the subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in mice after fecal microbiota transplantation from Chrna7 knock-out mice with depression-like phenotypes. *Brain Behav Immun.* 2021;94(3):318-326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.032>
41. Available from: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>. Accessed 06.11.2022.
42. Janket SJ, Ackerson LK, Diamandis EP. Drug-resistant bacteremia after fecal microbiota transplant. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1960. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2002496>
43. Kassam Z, Dubois NE, Ling K, et al. 512 — Donor health screening for fecal microbiota transplantation: prospective evaluation of 15,317 candidate donors. *Gastroenterology.* 2019;156(6):S100-S101. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37042-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37042-8)
44. Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, et al. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1600-1606. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000405>
45. Pérez-Matute P, Íñiguez M, de Toro M, et al. Autologous fecal transplantation from a lean state potentiates caloric restriction effects on body weight and adiposity in obese mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):9388. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64961-x>
46. Lundberg R, Toft MF, August B, et al. Antibiotic-treated versus germ-free rodents for microbiota transplantation studies [published correction appears in doi: <https://doi.org/10.1038/srep05922>]. *Gut Microbes.* 2016;7(1):68-74. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1127463>
47. Li SS, Zhu A, Benes V, et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science.* 2016;352(6285):586-589. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad8852>
48. Smillie CS, Sauk J, Gevers D, et al. Strain Tracking Reveals the Determinants of Bacterial Engraftment in the Human Gut Following Fecal Microbiota Transplantation. *Cell Host Microbe.* 2018;23(2):229-240.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.003>
49. de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70(1):92-105. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322630>
50. Rinott E, Youngster I, Yaskolka Meir A, et al. Effects of Diet-Modulated Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Weight Regain. *Gastroenterology.* 2021;160(1):158-173.e10. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.041>
51. Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nature Medicine.* 2021;27(7):1272-1279. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01399-2>
52. Rinott E, Youngster I, Meir AY, et al. Autologous fecal microbiota transplantation can retain the metabolic achievements of dietary interventions. *Eur J Intern Med.* 2021;92(1):7-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.038>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>, eLibrary SPIN: 9719-3850, e-mail: rasgus-9@mail.ru

Шестакова Екатерина Алексеевна, д.м.н. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: shestakova.ekaterina@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гусейнова Р.М., Шестакова Е.А. Возможности аутотрансплантации фекальной микробиоты у пациентов с ожирением и сахарным диабетом // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 300-305. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12901>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guseinova RM, Shestakova EA. Possibilities of Autologous Fecal Microbiota Transplantation in patients with obesity and diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):300-305. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12901>

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



© Д.А. Аникин^{1,2*}, И.А. Соловьева^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, А.Ю. Крапошина^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2}

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

Медико-социальная значимость сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой. Одним из факторов, определяющих кардиоваскулярные риски, является метаболический синдром. В результате избыточного накопления продуктов липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме развивается окислительный (оксидативный) стресс. В статье рассмотрены как отечественные, так и зарубежные научные исследования, в которых освещены различные аспекты влияния реактивных форм кислорода и азота, а также других свободных радикалов на формирование окислительного стресса при патологических состояниях, входящих в комплекс метаболического синдрома. Так, описаны механизмы формирования хронического воспаления через избыточную секрецию провоспалительных цитокинов и адипокинов, активацию транскрипционного фактора NF-κB, а также повреждение антиоксидантной системы при ожирении. Отдельно отмечен ряд механизмов стимулирующего влияния адипокинов — лептина, адипонектина, химерина, оментина 1, резистина — на формирование оксидативного стресса. Описаны пути активации полиолового пути, а также диацил-глицерол-протеинкиназа C-сигнального пути окислительного стресса, формирование митохондриальной дисфункции, в результате которых происходит избыточная выработка свободных радикалов при инсулинорезистентности, сахарном диабете и его макро- и микрососудистых осложнениях. Кроме того, показаны влияния окислительного стресса непосредственно на формирование сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, а также артериальной гипертензии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: окислительный стресс; свободные радикалы; метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность.

FREE-RADICAL OXIDATION AS A PATHOGENETIC FACTOR OF METABOLIC SYNDROME

© Dmitry A. Anikin^{1,2*}, Irina A. Solovyeva^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Elena A. Sobko^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}, Natal'ya V. Gordeeva^{1,2}

¹Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

The medical and social significance of cardiovascular diseases remains high. One of the factors that determine cardiovascular risks is metabolic syndrome. As a result of excessive accumulation of lipid and carbohydrate metabolism products in metabolic syndrome, oxidative (oxidative) stress develops. The article considers both domestic and foreign scientific studies, which highlight various aspects of the influence of reactive oxygen and nitrogen species, as well as other free radicals on the formation of oxidative stress in pathological conditions that are part of the metabolic syndrome complex. This describes the mechanisms of the formation of chronic inflammation through excessive secretion of pro-inflammatory cytokines and adipokines, activation of the transcription factor NF-κB, as well as damage to the antioxidant system in obesity. Separately, a number of mechanisms of the stimulating effect of adipokines: leptin, adiponectin, chimerine, omentin 1, resistin, on the formation of oxidative stress have been noted. The ways of activating the polyol pathway, as well as diacyl-glycerol — protein kinase C — the signaling pathway of oxidative stress, the formation of mitochondrial dysfunction is described. As a result of which there is an excessive production of free radicals in insulin resistance, diabetes mellitus and macro- and microvascular complications of diabetes. In addition, the influence of oxidative stress directly on the formation of cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis, as well as arterial hypertension, has been shown.

KEYWORDS: oxidative stress; free radicals; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до настоящего времени остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. Учитывая медико-социальную значимость ССЗ, возникла насущная необходимость разработки более продуктивной тактики их профилактики. Это обусловило обособление в XX в. понятия

метаболического синдрома (МС) в результате попытки объединения совокупности критериев (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР) и сахарный диабет 2 типа (СД)), определяющих прогноз кардиоваскулярной патологии [2]. Распространенность МС в мировой популяции колеблется от 5 до 45%, что позволяет говорить о нем как о глобальной проблеме XXI в. [3].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Следует отметить, что в патогенезе МС значимую роль играет избыточное накопление продуктов липидного и углеводного обмена, что, в свою очередь, запускает нарушение устойчивого баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, приводя к развитию окислительного (оксидативного) стресса (ОС). Проблемы, связанные с ОС в организме, являются крайне актуальными, о чем свидетельствуют многочисленные как отечественные, так и зарубежные научные исследования, в которых рассматриваются различные аспекты влияния активных форм кислорода (ROS — reactive oxygen species), реактивных форм азота (RNS — reactive nitrogen species) и свободных радикалов на формирование ОС и возможности его коррекции при различных патологиях [4].

Основными участниками ОС являются свободные радикалы, атакующие ключевые биологически молекулы: белки, нуклеиновые кислоты и липиды, которые, реагируя с неэтерифицированными жирными кислотами (НЭЖК), запускают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Усиление реакций перекисидации липидов приводит к поражению мембран и ферментативных систем, выступая в качестве пускового фактора скрытых генетически детерминированных изменений. Установлено, что активизация свободнорадикальных процессов в клетках и тканях внутренних органов вызывает усиление образования в них эндогенных альдегидов, одним из которых является малоновый диальдегид (МДА), что приводит к прогрессированию карбонильного стресса [5].

Физиологическими мишенями свободных радикалов являются белковые тиол/дисульфидные связи, которые являются ключевыми в каталитических и регуляторных ферментах, а также в рецепторах, каналах и переносчиках, факторах транскрипции, киназах и фосфатазах. В патологических состояниях, таких как воспаление, атеросклероз, ишемия, СД, ОС играет одну из ключевых ролей, так как индукторы воспаления активируют биологические реакции в клетках, стимулируя дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами, что приводит к необратимому окислению белков, липидов и нуклеиновых кислот. Это несбалансированное окислительно-восстановительное равновесие запускает изменение клеточной сигнализации, приводя к потере основных клеточных функций, старению и апоптозу [6, 7].

Следует отметить, что митохондриальная дисфункция также приводит к активации стрессовых путей, которые снижают клеточную чувствительность к инсулину, ограничивают приток питательных веществ, что ведет к прогрессирующему повреждению клеточных структур. Наиболее активны эти процессы повреждения в клетках печени, скелетных мышц, а также адипоцитах. Кроме того, в эпителиальных и эндотелиальных клетках митохондриальная дисфункция угнетает синтез NO, приводя к ОС [8].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ОЖИРЕНИЕ

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается почти 2 млрд взрослых, страдающих избыточным весом или ожирением. В России в 2019 г. с диагнозом «ожирение» было зарегистрировано около 2,2 млн человек, что на 172 тыс.

больше, чем было в 2018 г. Этиология и патогенез ожирения включают множество факторов, включая наследственность, неблагоприятное влияние внешней среды и проблему алиментарного гедонизма в сочетании с гиподинамией, что негативно влияет на основные звенья жирового и энергетического обменов [9]. Ожирение представляет собой один из ключевых факторов развития ряда хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические заболевания и СД.

У больных ожирением присутствует хроническое воспаление, которое характеризуется повышением уровня циркулирующих интерлейкинов (IL), таких как IL-6, -1, -8, -18, гамма-интерферона (IFN- γ) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), а также НЭЖК, что стимулирует продукцию супероксид-анион-радикала. Также отмечается повышение в плазме и моче уровня простагландина F2a — биомаркера окислительного стресса [10, 11].

Известно, что при ожирении формируется сигнальный путь стимуляции иммунных рецепторов — TLRs, которые усиливают активность нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) и являются ключевыми звеньями в развитии метаболического воспаления, поскольку NF- κ B служит транскрипционным фактором для молекул адгезии (E-селектин, эндотелин-1, фактор межклеточной адгезии 1), провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), индуцибельной NO-синтазы, микроРНК, соответственно, его активация приводит к стимуляции воспаления и усилению ОС [12].

Исследования последних лет показали, что ОС является «центральной игроком» метаболических заболеваний, связанных с высоким потреблением макронутриентов (рис. 1). Выраженность системного ОС позитивно коррелирует с величиной индекса массы тела (ИМТ) [14].

В здоровом организме ROS физиологически задействованы в активации нейронов зон гипоталамуса, участвующих в регуляции пищевого поведения. Однако при ожирении за счет усиления окислительных процессов возникает гиперпродукция ROS и активируется центр голода. Появление в адипоците избыточного количества ROS, характерное для состояния ОС, запускает несколько сигнальных путей. Под их влиянием инициируется патологически усиленная секреция провоспалительных цитокинов макрофагами, которые инфильтрируют гипертрофированную жировую ткань, что в конечном итоге обуславливает формирование системного хронического воспаления. Кроме того, ОС активирует дифференцировку преадипоцитов и гипертрофию зрелых жировых клеток [15].

Кроме того, можно выделить ряд сопряженных с ожирением факторов, стимулирующих ОС: гипергликемия и ИР, дислипидемия, хроническое воспаление, гиперлептинемия и гипoadипонектинемия, повышенная активность мышечной ткани для поддержания избыточной массы тела при ожирении, эндотелиальная дисфункция, нарушение дыхательной функции митохондрий и др. Далее ОС и хроническое воспаление взаимно усиливаются, формируя порочный круг. При этом усиление процессов перекисидации липидов, гиперпродукция ROS преимущественно в аккумулированной висцеральной жировой ткани приводят далее к индукции ОС в кровеносном русле, что способствует распространению ОС на системном уровне и формированию воспаления [16].

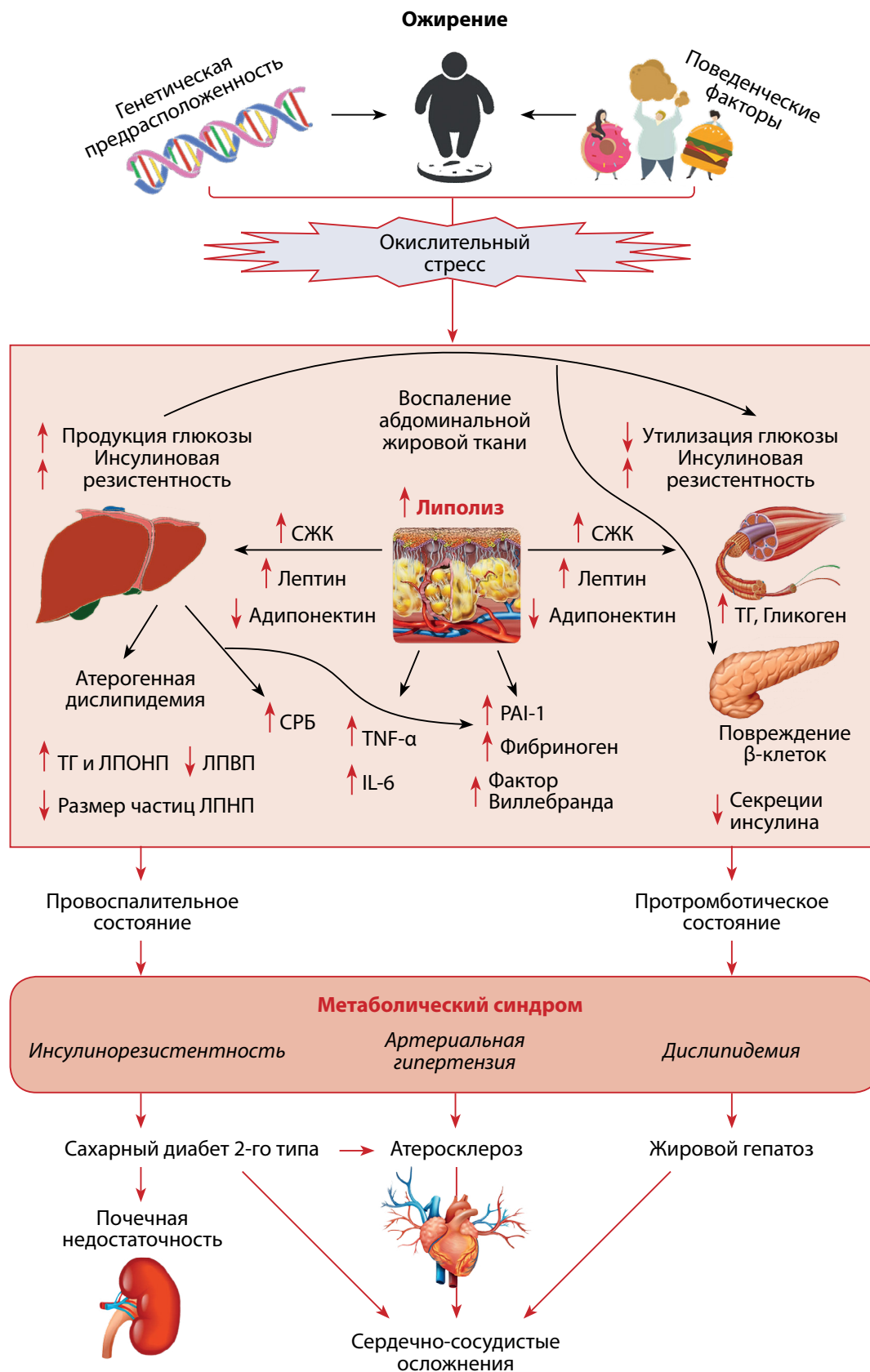


Рисунок 1. Схема патогенеза метаболического синдрома [адаптировано из 13].

Примечание: СЖК — свободные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; IL — интерлейкины; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) — ингибитор активатора плазминогена-1.

Figure 1. Schematic diagram of the pathogenesis of the metabolic syndrome [adapted from 13].

Comments: СЖК — free fatty acids; ТГ — triglycerides; ЛПОНП — very low density lipoproteins; ЛПНП — low density lipoproteins; ЛПВП — high density lipoproteins; СРБ — C-reactive protein; TNF-α — tumor necrosis factor-α; IL — interleukins; PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1.

Доказано, что ожирение связано с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при этом последняя в составе висцеральной жировой ткани выражена в большей степени, чем в подкожной [17].

Дополнительным фактором ОС при ожирении является вынужденная усиленная мышечная активность, сопровождающаяся прогрессией потребления кислорода, депонированием гипоксантина в плазме и гиперпродукцией супероксид-анион-радикала [18].

Установлено, что в жировой ткани мышей с ожирением активность NADPH-оксидазы (NOX) повышена, что сочетается с повреждением антиоксидантной системы: снижением экспрессии Cu-/Zn-зависимых супероксид-дисмутаз (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы. Кроме того, в ряде работ, выполненных на культуре адипоцитов, было установлено, что нарастание концентрации НЭЖК в жировой ткани также приводит к гиперактивации NOX. В результате клинических исследований у пациентов, страдающих ожирением, было отмечено значительное снижение активности ферментов редокс-системы (СОД, ГП) и общего антиоксидантного статуса [19].

Существующий при ожирении дефицит витаминов и минералов вносит немаловажный вклад в развитие ОС. Отношение содержания на единицу липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) альфа-токоферола и бета-каротина в плазме крови рассматривается как маркер антиоксидантной защиты [20].

В 2015 г. были опубликованы интересные результаты экспериментов на крысах, получавших корма с повышенным содержанием жира. У них наблюдались ожирение, повышенный уровень триглицеридов, МДА в сыворотке крови, ИР, снижение уровня адипонектина. Затем в корм животных добавляли комплекс флавоноидов. Было отмечено, что флавоноиды способствовали уменьшению ожирения у мышей и снижали выраженность ИР [21].

Следует отметить, что дополнительной ферментной системой, тесно связанной с ROS жировой ткани, является система ксантин-дегидрогеназа/оксидоредуктаза. Мочевая кислота активно секретируется из адипоцитов, потенциально как механизм избавления клетки от избытка азота, полученного в результате метаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Адипоциты используют аминокислоты с разветвленной цепью в качестве анаэробных субстратов для синтеза цитрата митохондрий и последующего липогенеза *de novo*. Атомы углерода аминокислот с разветвленной цепью используются для образования триглицеридов, атомы азота используются пуриновым путем для получения инозина и, в конечном счете, через ксантиноксидоредуктазу, мочевой кислоты. Превращение ксантина в мочевую кислоту приводит к образованию H_2O_2 и супероксидного аниона, а реакции липогенеза *de novo* — ROS. В отличие от супероксидного аниона, пероксидный анион является более стабильным. Это свойство делает его эффективным мессенджером для передачи изменений окислительно-восстановительного статуса, поскольку он может действовать как сигнальная молекула и/или инициировать повреждение путем окисления реактивных тиолов. Соответственно,

ферменты, ответственные за детоксикацию H_2O_2 до O_2 и H_2O повсеместно экспрессируются и локализируются в различных клеточных участках. Каталазы и перокси-редоксины относятся к числу ферментов, катализирующих эту реакцию [22].

Недооцененным источником ROS в адипоцитах является эндоплазматический ретикулярный оксидоредуктин 1 (ERO1). ERO1 катализирует один из двух тиоредоксиноподобных доменов протеиндисульфид-изомеразы для нового цикла окислительного свертывания белка путем переноса электронов в кислород и последующего получения H_2O_2 . Таким образом, ERO1 можно считать важным источником внутриклеточных ROS [23].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АДИПОКИНЫ

Ключевую роль в развитии каскада патологических процессов, развивающихся на фоне ожирения, отводят именно адипокинам (рис. 2). [24].

В 1994 г. Дуглас Колман и Джеффри Фридман подробно описали ген *ob*, кодирующий лептин. Лептин — это белковый адипокин, продуцируемый у здоровых людей в жировой ткани. Лептин кодируется двумя генами, конкретно за лептин ответственен ген *ob*, а рецепторный аппарат лептина в органах мишенях кодируется геном *db*. Основная физиологическая роль лептина — регулирование энергетического и жирового обменов путем влияния лептина на пищевое поведение и жировое депо. Объем продукции и секреции лептина прямо пропорционален количеству и размеру адипоцитов [26].

За счет гипертрофии адипоцитов при висцеральном ожирении возникает гиперлептинемия. Тогда как при ожирении лептин не оказывает анорексигенного эффекта в связи с тем, что возникает дисфункция связи лептин-рецептор, что приводит к лептинорезистентности. Доказано, что при сочетании ожирения, дислипидемии и гиперлептинемии лептин потенцирует запуск ОС с выработкой ROS. Гиперлептинемия также приводит к повреждению эндотелия сосудов за счет стимуляции синтеза TNF- α , IL-6, ROS и ускоряет эндотелиальные атеросклеротические процессы с кальцификацией [27].

В экспериментах на культуре преадипоцитов мышей линии 3T3-L1 было показано, что ОС вызывает снижение секреции адипонектина. Адипонектин является противовоспалительным адипоцитокинем, одной из его мишеней является ингибирование TNF- α -индуцированной активации NF- κ B-сигнализации с экспрессией молекул эндотелиальной адгезии. Также было показано, что он подавляет активность NOX [28].

Оментин-1 является еще одним адипокином, патогенетическая роль в антиоксидантной системе которого заключается в снижении активации NF- κ B и, как следствие, выработки TNF- α и IL-6. Также отмечено его супрессорное влияние на липополисахарид-индуцированное воспаление и вызванное oxLDL образование пенистых клеток в макрофагах. Подавляя передачу сигналов NF- κ B, оментин-1 действует на дифференцировку макрофагов в сторону M2-противовоспалительного фенотипа [29].

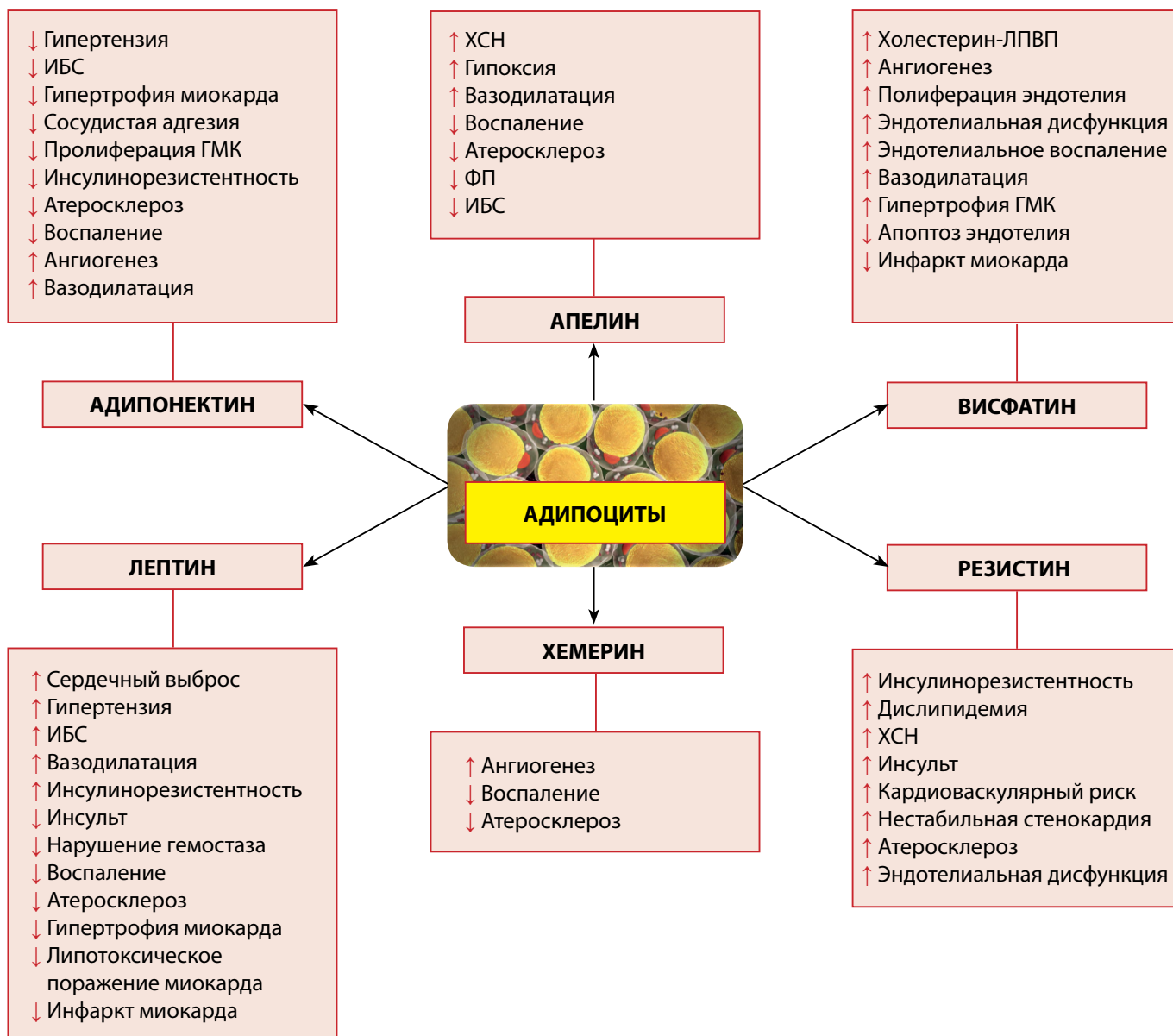


Рисунок 2. Роль адипокинов в формировании кардиоваскулярной патологии [адаптировано из 25].

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ГМК — гладкие мышечные клетки; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Figure 2. Role of adipokines in cardiovascular diseases [adapted from 25].

Comments: XCH — chronic heart failure; ГМК — smooth muscle cells; ИБС — ischemic heart disease; ФП — atrial fibrillation; ЛПВП — high density lipoproteins.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ИР — эволюционно выработанный защитный механизм, препятствующий избыточному усвоению пищевых компонентов. Хроническая гипергликемия — основной фактор возникновения ИР, которая играет главную роль в развитии СД и его осложнений [30]. Изучение патогенеза ИР имеет клиническое и прогностическое значение.

Известно, что облегченную диффузию глюкозы внутрь миоцитов, адипоцитов и других клеток, чувствительных к инсулину, осуществляет транспортер глюкозы типа 4 (GLUT-4). В условиях ОС нарушается транскрипция генов, кодирующих GLUT-4. Механизм данного патологического процесса заключается в торможении

фосфорилирования остатков серина/треонина в молекуле эндогенного субстрата рецептора инсулина, что приводит к утрате способности этого белка как взаимодействовать с рецептором к инсулину, так и активировать нижележащие сигнальные молекулы в клетке. В итоге GLUT-4 транслоцируется в лизосомы, а не в сарколемму, и транспорт глюкозы в клетки прекращается. Жировая, а затем и мышечная ткани становятся резистентными к внутриклеточному сигнальному каскаду инсулина, приводя к множественным нарушениям метаболизма [31].

Отмечено, что ИР сопряжена с увеличением содержания в крови и тканях НЭЖК, накоплением свободных радикалов, развитием ОС, транслокацией массы липидов в печень и другие органы с развитием ПОЛ. В исследованиях показано, что степень ПОЛ мембран эритроцитов

in vitro прямо соотносится с концентрацией глюкозы в крови in vivo, что связано с увеличением содержания гликированного гемоглобина у пациентов с СД. Индуцированный гипергликемией ОС связан как с активацией реакций образования ROS, так и с нарушением редокс-гомеостаза клетки. Описано два ключевых источника ROS в клетках: повышение образования H_2O_2 в дыхательной цепи митохондрий и избыточная активация NOX. При этом дисфункция NOX приводит к дезрегуляции многих других оксидаз, что ведет к увеличению производства ROS и RNS [32].

В исследованиях показано, что митохондрии из-за переизбытка глюкозы — субстрата, доступного для производства АТФ, становятся гиперактивными и производят значительно больше естественного побочного продукта — ROS, которые повреждают инфраструктуру клетки. При этом избыточное количество ROS негативно воздействует на ряд молекул, опосредующих интраклеточный сигналинг инсулина, что дополнительно приводит к резистентности инсулинзависимых клеток к действию этого гормона. Избыток оксидантов отрицательно воздействует на киназы, при участии которых происходит проведение сигнала инсулина на внутриклеточном уровне, таким же эффектом обладает повышенная экспрессия провоспалительных молекул, таких как TNF- α , IL-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — MCP-1), которые, в свою очередь, стимулируют дальнейшее образование ROS [33].

Стрессовые белки, индуцируемые митохондриальной дисфункцией, изучались на предмет их стимулирующей роли в апоптозе и клеточном цикле. Ряд исследований на клеточной культуре показал, что ИР можно предотвратить, ограничив избыточную активацию митохондрий. Стоит отметить, что и усиленная активация РААС, воспаление, как и ОС, усугубляют состояние ИР: ангиотензин II (AT II) — важнейший элемент РААС, при связывании с рецептором клеточной поверхности AT II типа 1 индуцирует гиперактивацию NOX, которая продуцирует супероксидный анион-радикал в ходе окисления NADPH [34].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с его высокой распространенностью, хроническим течением и высокой инвалидизацией больных. Установлена ведущая роль гипергликемии в инициации и потенцировании генерации ROS [35].

В различных научных источниках можно встретить результаты многочисленных исследований, указывающих на то, что сидячий образ жизни и избыточный вес приводят к увеличению производства ROS, что потенцирует развитие хронического ОС и, в свою очередь, усугубляет течение СД, способствуя развитию микро- и макрососудистых осложнений [36].

ОС вызывает дисфункцию β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы в двух направлениях: с одной стороны, это снижение секреции инсулина посредством открытия АТФ-чувствительных K^+ -каналов и ингибирования транскрипции генов инсулина, с дру-

гой — стимулирование апоптоза β -клеток путем активации циклинзависимой киназы p21, JNK, p38 MAPK и транскрипционного фактора NF- κ B (рис. 3) [37].

Также можно выделить несколько механизмов индукции ОС у пациентов с СД:

1. активация полиолового пути. В норме с помощью этого метаболического пути происходит NADPH-зависимое восстановление глюкозы до сорбитола с участием альдозоредуктазы. Активность альдозоредуктазы значительно увеличивается при развитии гипергликемии, что приводит к гиперпродукции токсичного сорбитола с одновременным снижением концентрации NADH в клетках, при этом NADH является кофактором синтеза восстановленного глутатиона (GSH) — важнейшего внутриклеточного антиоксиданта [38]. Эти реакции приводят к существенному сдвигу редокс-баланса внутриклеточного пространства, в результате чего его восстановительный потенциал уменьшается;
2. снижение активности антиоксидантных ферментов, например, СОД, тиоредоксина и эстеразы. Гликирование белков вызывает повреждение функции многих белков, в том числе и ферментов редокс-комплекса, что лежит в основе нарушения функционирования клеток при диабете. Так, например, гликирование коллагена способствует формированию нарушений структуры и функции сосудистой стенки [39];
3. активация диацилглицеролпротеинкиназа С-сигнального пути. В результате запуска этого пути происходит как прямая, так и опосредованная стимуляция образования ROS. При гипергликемии протеинкиназа С активирует NADPH-оксидазу, что индуцирует экспрессию TLRs, это приводит к сдвигу редокс-статуса в сторону формирования окисленного состояния внутриклеточного пространства, что дополнительно вызывает гиперпродукцию ROS [40].

Значимость ROS и активация ПОЛ в патогенезе осложнений СД 2 типа являются неоспоримыми. Индуцированная гипергликемией избыточная продукция ROS участвует в дисфункции эндотелия сосудов путем четырех основных механизмов: увеличением внутриклеточного гликирования органелл и рецепторов; повышением метаболизма глюкозы через полиоловый путь; активацией протеинкиназы С и повышением активности гексозаминового пути [41, 42].

В контексте осложнений СД следует отметить, что конечные продукты глубокого гликирования являются токсичными молекулами, накапливающимися в организме человека с возрастом и вызывающими прогрессирование многих заболеваний, включая СД, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные. Связывание конечных продуктов глубокого гликирования со своими рецепторами в различных типах клеток (например, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках, макрофагах, моноцитах и лимфоцитах) способствуют индуцированной NOX-генерации ROS, что приводит к активации NF- κ B, который индуцирует воспаление эндотелия путем дальнейшей активации транскрипции генов эндотелина-1, молекул сосудистой адгезии-1, молекул межклеточной адгезии-1, эндотелиального фактора роста, тканевого фактора, IL-1, IL-6 и TNF- α [43, 44].

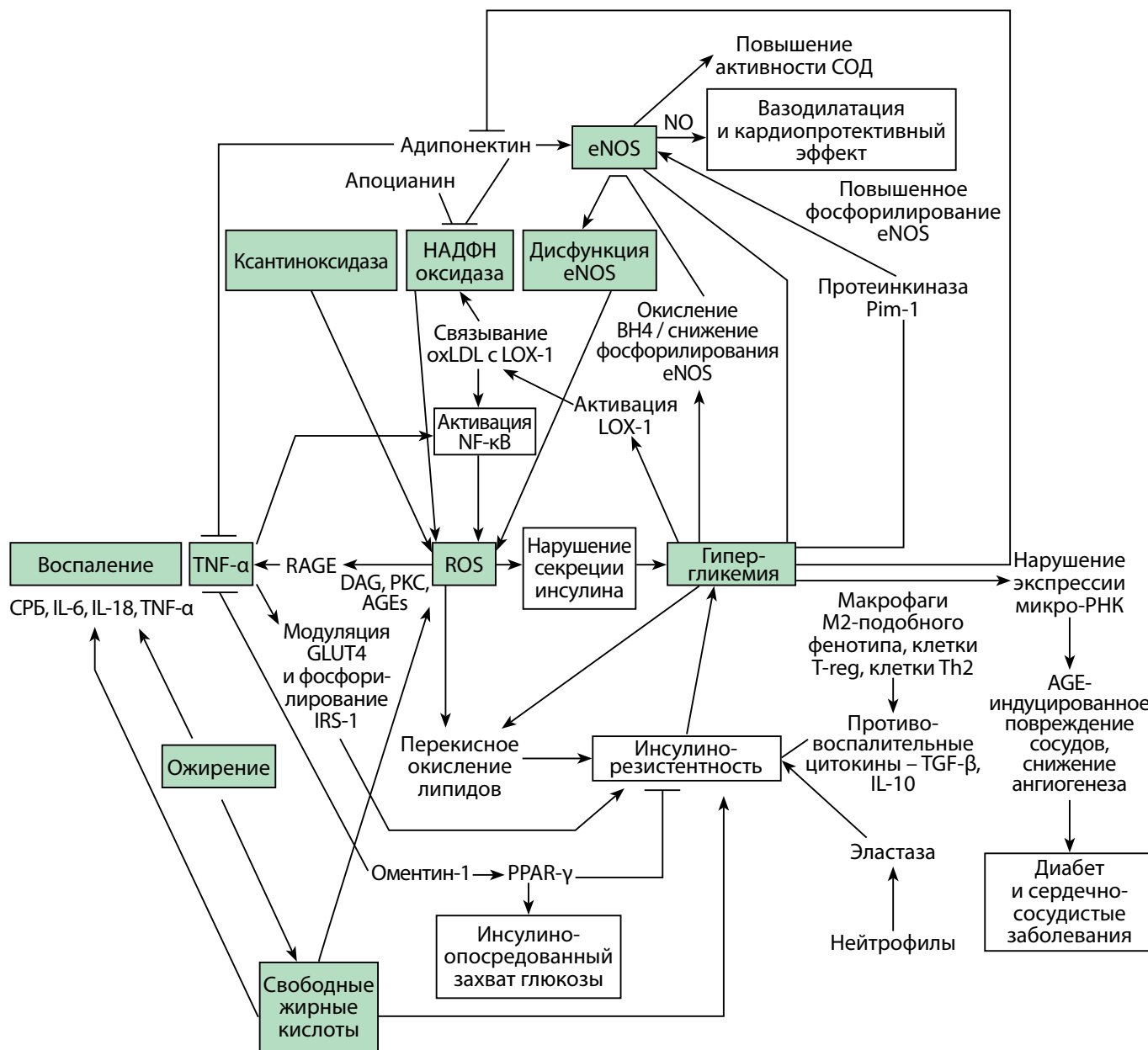


Рисунок 3. Взаимосвязь окислительного стресса, инсулинорезистентности и воспаления.

Примечание: СОД — супероксиддисмутаза; eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; НАДФН-оксидаза — никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза; LOX-1 — лектиноподобный рецептор; oxLDL — окисленные липопротеины низкой плотности; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; AGEs — конечные продукты глубокого гликирования; RAGE — рецепторы AGE; DAG — диацил-глицерол; PKC — протеинкиназа C; IL — интерлейкин; СРБ — С-реактивный белок; GLUT4 — инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы-4; IRS-1 — инсулиновый рецептор-1; PPAR-γ — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; TGF-β — трансформирующий фактор роста-β.

Figure 3. Connection between oxidative stress, insulin resistance and inflammation.

Comments: СОД — superoxide dismutase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; NADPH-оксидаза — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase; LOX-1 — lectin-like receptor; oxLDL — oxidized low density lipoproteins; TNF-α — tumor necrosis factor-α; AGEs — advanced glycation end products; RAGE — AGE receptors; DAG — diacylglycerol; PKC — protein kinase C; IL — interleukin; СРБ — C-reactive protein; GLUT4 — glucose transporter protein-4; IRS-1 — insulin receptor-1; PPAR-γ — peroxisome proliferator-activated receptors; TGF-β — transforming growth factor-β.

Кроме того, высокий показатель глюкозы снижает уровень эндотелиальной синтазы оксида азота в клетках эндотелия сосудов, ингибируя активацию транскрипционного фактора гипоксии-индуцибельного фактора-1α, тем самым снижая уровень NO, являющегося регуляторным фактором для нормализации сосудистой функции. Исследования показали, что у пациентов с СД наблюдается дисбаланс редокс-

чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE, одним из проявлений которого является низкий уровень фактора ядерной транскрипции Nrf2, который координирует активацию защитных антиоксидантных генов. Предполагается, что в будущем Nrf2 может стать потенциальной мишенью для терапии в профилактике дальнейших осложнений, обусловленных ОС у больных СД [45].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Дислипидемия выступает в роли одного из наиболее часто встречающихся сопутствующих состояний, оказывающих прямое влияние на кардиоваскулярные риски [46]. При этом атерогенный сдвиг липидного спектра приводит к увеличению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний с манифестацией ОС.

Атеросклероз — полиэтиологический процесс, который занимает промежуточное положение между паравоспалением и типичным воспалением продуктивного типа, что характеризуется макрофагальной инфльтрацией, образованной из мигрирующих в интиму артерий моноцитов, а также CD8+, CD4+ Т-клеток и NK-клеток, что напрямую связано с изменениями метаболического гомеостаза и факторами тканевого старения. В нескольких исследованиях была продемонстрирована связь ССЗ атеросклеротического характера с ОС [47].

В ряде работ отмечено, что атеросклероз связан с накоплением ЛПНП в крови в совокупности с формированием эндотелиальной дисфункции, нарушением барьерной функции эндотелиоцитов, миграцией моноцитов и ЛПНП в субэндотелиальное пространство, с дальнейшей трансформацией моноцитов в «пенистые» клетки, с последующим переходом в стадии атероматоза и кальциноза, с последующей окклюзией просвета артерий и риском развития тромбозомболических осложнений. Следует выделить лектиноподобный рецептор (LOX-1) как ключевой рецептор для окисленных ЛПНП (oxLDL) на эндотелиоцитах и сосудистых миоцитах. При повышении концентрации ROS, oxLDL и провоспалительных цитокинов стартует избыточная экспрессия LOX-1 на этих клетках, что стимулирует еще большую продукцию ROS за счет активации NADPH-зависимых оксидаз (NOX) с последующей стимуляцией редокс-зависимых белков, например, митоген-активируемых киназ (mitogen-activated protein kinase — MAPK) и транскрипционного фактора NF- κ B, а также способствует биосинтезу многих белков, участвующих в атерогенезе [48, 49].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Не вызывает сомнения, что в патогенезе АГ существенную роль играют окислительные реакции и воспаление, однако остается много противоречивых вопросов, особенно в отношении сочетанных окислительных изменений [50–52].

ОС выступает центральным элементом порочного круга, являясь как причиной сосудистого и почечного воспаления, так и следствием воспалительных реакций [53].

Повышенное образование ROS приводит к снижению доступности NO и, как следствие, к сужению сосудов, что способствует прогрессированию АГ. Отмечено влияние перегрузки миокарда давлением на воспалительные процессы путем стимуляции Т-хелперов, активирующих каскадный синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, IL-17 и интерферон- β (IFN- β) [54].

Роль макрофагов при гипертонии и атеросклерозе тесно связана с NOX, которых много как в моноцитах, так и в макрофагах. NOX2 опосредует поляризацию макрофагов и регулирует их участие в повреждении сосудов, воспалении и фиброзе. Взаимодействие между NOX

и индуктором апоптоза, подобным TNF- α , регулирует повреждение сосудов, стимулируя выработку ROS [55].

Повышение окислительного стресса в дендритных клетках приводит к повышенной способности презентации антигена, с участием NOX2, усиливая пролиферацию Т-клеток [56].

Недавние исследования выявили новые регуляторы функции NOX, включая адипокины, так, например, хемерин посредством активации NOX и митоген-активируемой протеинкиназы, чувствительной к окислению-восстановлению, оказывает проапоптотическое, провоспалительное и пролиферативное действия на эндотелиальные клетки человека. Эти процессы способствуют трансформации миоцитов с развитием кальцификации сосудов, а также связаны с нарушением образования NO. В нескольких исследованиях было отмечено влияние рецепторов TLR4 на регуляцию функции антигенпрезентирующих клеток при гипертонии. Их стимуляция приводит, как известно, к активации NF- κ B, важного участника повреждения сердца и почек и потенциального регулятора артериального давления [57].

Более того, адипокины, такие как резистин, могут вызывать гипертензию TLR4-зависимым образом [58].

У больных АГ наблюдается повышение активности МДА, который индуцирует развитие субклинического воспаления сосудистой стенки, а также отражает пероксидные изменения структуры ЛПНП [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе медицинской науки ясно определено значение ОС как одного из ключевых патофизиологических механизмов при многих состояниях: воспалении, эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении, дисбалансе адипоцитокинов, инсулинорезистентности, СД и других.

С учетом вышесказанного, безусловно, перспективными являются изучение механизмов развития, разработка методов диагностики и коррекции ОС при развитии патологических состояний с целью подбора эффективных схем лечения и профилактики осложнений при заболеваниях, связанных с ОС.

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. Демко И.В. — разработка концепции, составление плана рукописи, редактирование рукописи; Собко Е.А. — разработка концепции, редактирование рукописи, внесение важных правок; Соловьева И.А. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных, внесение важных правок; Крапошина А.Ю. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Гордеева Н.В. — редактирование рукописи, внесение важных правок; Аникин Д.А. — сбор и систематизация данных, написание 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

- Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
- Mahbuba S, Mohsin F, Rahat F. Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(3):369-374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.026>
- Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.11.004>
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 757-764. [Belenkov YN, Privalova EV, Kaplunova VY, et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2018;14(5):757-764. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>
- Малявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н. Уровень оксидативного стресса и нарушения антиоксидантной способности крови у детей и подростков с метаболическим синдромом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — Т. 161. — №1. — С. 81-87. [Malyavskaya SI, Lebedev AV, Kostrova GN. Oxidative stress level and blood antioxidant ability violation in children and adolescents with metabolic syndrome. *Exp Clin Gastroenterol*. 2019;161(1):81-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-81-87>
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №2. — С. 150-156. [Ilyina Ily, Dobrokhotova YuYe. Role of oxidative stress in the development of gynecological diseases. *Obstetrics and gynecology*. 2021;2:150-156. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.150-156>
- 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>
- Xu H, Li X, Adams H, et al. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J MolSci*. 2018;20(1):128. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20010128>
- Мифтахова А.М., Пестренин Л.Д., Гуляева И.Л. Роль лептина в патогенезе стеатоза печени, стеатогепатита и дисфункции эндотелия при ожирении: обзор литературы // *Пермский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 3. — №37. — С. 58-65. [Miftakhova AM, Pestrenin LD, Gulyaeva IL. Role of leptin in pathogenesis of hepatic steatosis, steatohepatitis and endothelial dysfunction in obesity: literature review. *Perm Med J*. 2020;37(3):58-65. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/pmj37358-65>
- Di Domenico M, Pinto F, Quagliuolo L, et al. The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(3):58-65. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00540>
- Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, et al. Oxidative stress induces expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the human peripheral blood mononuclear cells: implications for metabolic inflammation. *Cell. Physiol. Biochem*. 2019;53(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.33594/000000117>
- Hauck AK, Huang Y, Hertzler AV, Bernlohr DA. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J. Biol. Chem*. 2019;294(4):1083-1088. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.R118.003214>
- McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclndermatol.2017.09.004>
- Conti FF, Brito JO, Bernardes N, et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(12):R1532-1539. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00076.2015>
- Chen K, Chen X, Xue H, et al. Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway. *Food Funct*. 2019;10(2):814-823. doi: <https://doi.org/10.1039/c8fo01236a>
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-1761. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI21625>
- Reina-Couto M, Afonso J, Carvalho J, et al. Interrelationship between renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in chronic heart failure patients with or without renal impairment. *Biomed Pharmacother*. 2021;133(12):110938. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2020.110938>
- Ghanemi A, Melouane A, Yoshioka M, St-Amand J. Secreted protein acidic and rich in cysteine and bioenergetics: Extracellular matrix, adipocytes remodeling and skeletal muscle metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;117(12):105627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbocel.2019.105627>
- 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(12):26-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2018.08.002>
- Vona R, Gambardella L, Cittadini C, et al. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019(12):1-19. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8267234>
- Gao M, Zhao Z, Lv P, et al. Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol*. 2015;6(12):206-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.013>
- Netto LE, Antunes F. The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and in signal transduction. *Mol. Cells*. 2006;39(1):65-71. doi: <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2349>
- Shergalis AG, Hu S, Bankhead A, Neamati N. Role of the ERO1-PDI interaction in oxidative protein folding and disease. *Pharmacol Ther*. 2020;210(1):107525. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107525>
- Abu Bakar H, Robert Dunn W, Daly C, Ralevic V. Sensory innervation of perivascular adipose tissue: a crucial role in artery vasodilatation and leptin release. *Cardiovasc Res*. 2017;113(8):962-972. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx062>
- Lau WB, Ohashi K, Wang Y, et al. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2017;81(7):920-928. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0458>
- Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г., и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — Т. 4. — №120. — С. 107-110. [Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2015;4(120):107-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-107-110>
- Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения // *ДОКТОР.РУ*. — 2018. — Т. 8. — №152. — С. 30-35. [Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Leptin resistance as a significant predictor of the metabolically obese obesity phenotype. *DOKTOR.RU*. 2018;8(152):30-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-30-35>
- Akoumianakis I, Antoniadou C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad? *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):999-1008. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx111>
- Hiramatsu-Ito M, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2016;110(1):107-117. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv282>
- Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim, Obes*. 2018;23(2):149-157. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>
- Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020(2):1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Ткаченко Е.И., Гриневич В.Б. Метаболические аспекты терапевтических проблем // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 179. — №7. — С. 52-61. [Tkachenko EI, Grinevich VB. Metabolic aspects of therapeutic problems. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;179(7):52-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-52-61>

33. Akash MS, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):105-110. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>
34. Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J*. 2017;40(5):257-262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.06.007>
35. Poblete-Aro C, Russell-Guzman J, Parra P, et al. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Chil*. 2018;146(3):362-372. doi: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300362>
36. Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018(2):1-24. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9719584>
37. Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(10):501-518. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6755>
38. Drews G, Krippel-Drews P, Düfer M. Oxidative stress and β -cell dysfunction. *Pflugers Arch*. 2010;460(4):703-718. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0862-9>
39. Isakov N. Protein kinase C (PKC) isoforms in cancer, tumor promotion and tumor suppression. *Semin Cancer Biol*. 2018;48(2):36-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.04.012>
40. Shafique E, Torina A, Reichert K, et al. Mitochondrial redox plays a critical role in the paradoxical effects of NADPH oxidase-derived ROS on coronary endothelium. *Cardiovasc Res*. 2017;113(2):234-246. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw249>
41. Tsai S-H, Lu G, Xu X, Ren Y, Hein TW, Kuo L. Enhanced endothelin-1/Rho-kinase signalling and coronary microvascular dysfunction in hypertensive myocardial hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2017;113(11):1329-1337. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx103>
42. Migrino RQ, Davies HA, Truran S, et al. Amyloidogenic medin induces endothelial dysfunction and vascular inflammation through the receptor for advanced glycation endproducts. *Cardiovasc Res*. 2017;113(11):1389-1402. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx135>
43. Aragno M, Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts. Emerging mechanisms of disease. *Nutrients*. 2017;9(4):1-16. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040385>
44. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6):809-824. doi: <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01>
45. Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. *Cardiovasc Res*. 2018;114(7):954-964. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy038>
46. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.860>
47. Людина А.Ю., Потолицына Н.Н., Есева Т.В., и др. Влияние образа жизни и характера питания на профиль жирных кислот плазмы крови уроженцев европейского севера // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. — 2012. — Т. 14. — №2. — С. 557-560. [Lyudinina AYU, Potolitsyna NN, Eseva TV, et al. Influence of lifestyle and nutrition types on plasma lipid fatty acids composition in indigenous inhabitants of russian european north. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2012;14(2):557-560. (In Russ.)].
48. Berghceanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017;25(4):231-242. doi: <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>
49. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология*. — 2020. — Т. 22. — №1. — С. 7-48. [Gusev EYU, Zotova NV, Zhuravleva YuA, Chereshev VA. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditsinskaya immunologiya*. 2020;22(1):7-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PAP-1893>
50. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3496-3513. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13705>
51. Urbanski K, Ludew D, Filip G, et al. CD14+CD16++ "nonclassical" monocytes are associated with endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2017;117(5):971-980. doi: <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0614>
52. Nosalski R, McGinnigle E, Siedlinski M, Guzik TJ. Novel Immune Mechanisms in Hypertension and Cardiovascular Risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2017;11(4):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s12170-017-0537-6>
53. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2015;107(3):331-339. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv154>
54. Liu L, Wang Y, Cao Z, et al. Up-regulated TLR 4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2015;19(12):2728-2740. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12659>
55. Skiba DS, Nosalski R, Mikolajczyk TP, et al. Anti-atherosclerotic effect of ang- (1-7) non-peptide mimetic (AVE 0991) is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2017;174(22):4055-4069. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13685>
56. Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, et al. Activation of Human T Cells in Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(1):123-132. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237>
57. Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, et al. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;120(1):88-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.017>
58. Jiang Y, Lu L, Hu Y, et al. Resistin Induces Hypertension and Insulin Resistance in Mice via a TLR4-Dependent Pathway. *Sci Rep*. 2016;6(1):22193. doi: <https://doi.org/10.1038/srep22193>
59. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97(3):1127-1164. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2016>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Аникин Дмитрий Александрович [Dmitry A. Anikin, MD]; адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 [address: st. Partizana Zheleznyaka 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-436X>; Researcher ID: AAH-8919-2021; eLibrary SPIN: 3045-8493; e-mail: anikin27111994@mail.ru

Соловьева Ирина Анатольевна, д.м.н. [Irina A. Solovyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1999-9534>; eLibrary SPIN: 8713-5470; e-mail: acad-prorector@krasgmu.ru

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор [Irina V. Demko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор [Elena A. Sobko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; eLibrary SPIN: 9132-6756; e-mail: sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н. [Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; eLibrary SPIN: 8829-9240; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н. [Natal'ya V. Gordeeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; eLibrary SPIN: 7914-7630; e-mail: natagorday@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 306-316. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12804>

TO CITE THIS ARTICLE:

Anikin DA, Solovyeva IA, Demko IV, Kraposhina AYU, Gordeeva NV. Free-radical oxidation as a pathogenetic factor of metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2022;19(3):306-316. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12804>

ЦИТОКИНЫ И РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ И ЛИПИДОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ



© В.И. Щербаков, Г.А. Скосырева, Т.И. Рябиченко*, О.О. Обухова

Федеральный исследовательский центр Фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

В статье представлены данные о влиянии роли цитокинов различной направленности на метаболизм глюкозы и липидов при ожирении. Изменение основной парадигмы в отношении жировой ткани способствовало ряду открытий последнего времени. Это касается таких базовых понятий, как здоровый и больной адипоцит, и, как следствие этого, изменения их метаболизма при воздействии цитокинов. Выделение такого понятия, как органокины, показывает, что, несмотря на общие черты цитокиновой регуляции, в каждом органе существует своя специфика, важным разделом которой является представление о гетерогенности жировой ткани. Расширяются знания о функции жировой ткани, локализованной в различных компартментах организма. Представлены данные, показывающие возможность перехода одного вида жировой ткани в другую. Показан возможный механизм, связывающий воспаление жировой ткани и формирование инсулинорезистентности. Механизм развития инсулинорезистентности тесно связан с провоспалительными цитокинами, нарушающими прохождение инсулинового сигнала, сопровождающегося снижением работы глюкозных транспортеров. Уменьшение поступления глюкозы в клетки ведет к изменению уровня гликолиза, повышению окисления жирных кислот. Цитокины способны участвовать в процессе конверсии одних клеток в другие, что происходит как при физиологическом, так и патологическом процессе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; цитокины; метаболизм; жировая ткань.

CYTOKINES AND REGULATION OF GLUCOSE AND LIPID METABOLISM IN THE OBESITY

© Vladimir I. Scherbakov, Galina A. Skosyeva, Tatyana I. Ryabichenko*, Olga O. Obukhova

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

The article presents data of the influence of cytokines of different directions of glucose and lipid metabolism in obesity. A change of the basic paradigm regarding adipose tissue has contributed to a number of recent discoveries. This concerns such basic concepts as healthy and diseased adipocytes, and, as a consequence, changes of their metabolism under the influence of cytokines. Distinguishing the concept of organokines demonstrates that despite the common features of cytokine regulation, each organ has its own specific features of cytokine regulation, each organ has its own specific an important section of this concept is the idea of the heterogeneity of adipose tissue. Knowledge of the function of adipose tissue localized in different compartments of the body is expanding. There are data about the possibility of transition of one type of adipose tissue to another. A possible mechanism linking adipose tissue inflammation and the formation of insulin resistance (IR) is presented in this paper. The mechanism of IR development is closely connected with to proinflammatory cytokines disordering the insulin signal, accompanied by a decrease of the work of glucose transporters. A decrease of the income of glucose into cells leads to a change of glycolysis level to an increase of the fatty acids oxidation. Cytokines are able to participate in the process of the collaboration of some cells with others, that occurs both during physiological and pathological process.

KEYWORDS: obesity; cytokines; metabolism; adipose tissue.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое метаболическое заболевание, индуцируемое комплексом генетических, биологических, психических, социальных факторов в совокупности с факторами окружающей среды. Оно характеризуется нарушением баланса между белой, бурой и бежевой жировой тканью и, как следствие этого, изменением гликолиза, глюконеогенеза, обмена липидов. Активный рост ожирения наблюдается преимущественно среди городского населения и является результатом нарушения равновесия между потреблением энергии и ее расходом. В настоящее время в мире около 2,2 млрд человек имеют повышенную массу тела, что

составляет около трети мировой популяции населения, а около 712 млн человек в мире (10%) имеют ожирение [1]. Кроме того, тревожным фактом являются данные, что более чем у 107 млн детей зарегистрирована избыточная масса тела. И это количество как среди взрослого, так и детского населения постоянно растет [2–4].

В условиях современной тенденции к увеличению количества людей с избыточной массой тела и ожирением, несомненно, актуальными являются вопросы изучения механизмов его развития и разработки методов коррекции [5, 6].

Ожирение является одной из причин, приводящих к росту таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, атеросклероз. Ожирение

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



матери перепрограммирует нормальное развитие эмбриона и плода, приводящее к возникновению патологии в последующей жизни [7, 8].

Исследования последних десятилетий инициировали изменение основной парадигмы в отношении жировой ткани, которая рассматривается как иммуноэндокринный орган [9] с неизбежным развитием низкоуровневого воспаления (Low grade inflammation) и инсулинорезистентности (ИР). Одним из важнейших компонентов такого воспаления являются цитокины, способные также запустить ИР.

ЦИТОКИНЫ КАК СРЕДСТВО МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ

Первоначально цитокины рассматривались как средство межклеточной коммуникации в иммунной системе. В настоящее время известно, что их синтез не ограничивается только иммунной системой. Оказалось, что они также экспрессируются неиммунными клетками, обеспечивая межклеточное взаимодействие путем формирования цитокиновой сети. Многие органы и ткани, такие как жировая, мышечная, костная ткань, печень, плацента секретируют специфический спектр цитокинов, названных в последующем органокинами. И этот список пока не окончателен. В качестве примера приведем новый органокин — батокин. Название батокин происходит от английского слова BAT — brown adipose tissue + кины. Этот термин объединяет такие сигнальные молекулы, как цитокины и липиды [10]. Выделение батокинов произошло не по формальной причине, а потому что ИЛ-6, секретируемый бурой жировой тканью (БужТ) выполняет иные функции, чем ИЛ-6 иммунного происхождения. Например, ИЛ-6 БужТ регулирует печеночный глюконеогенез [11], в то время как классический ИЛ-6 осуществляет провоспалительную функцию. Перечисленные органокины, осуществляют внутриорганную и межорганную коммуникации. Эти взаимодействия играют значительную роль при различных патологических состояниях, в том числе при сахарном диабете 2 типа, атеросклерозе, ожирении. Плацентарные цитокины влияют на метаболическую активность плода, что в постнатальном периоде может проявляться формированием той или иной патологии метаболизма [7]. Известно, что цитокины за счет их полифункциональности участвуют в развитии практически всех патологических процессов прямо или опосредованно. Следует отметить, что не только запускается воспаление, но и изменяется обмен глюкозы и липидов, регулируемый цитокинами, приводя к метаболическим расстройствам [5, 12]. В настоящее время трудно назвать область практической медицины, где бы не использовались диагностические и терапевтические подходы, учитывающие уровень, соотношение про- и противовоспалительных цитокинов и их регуляторных молекул (растворимые рецепторы, рецепторы-ловушки).

В данной статье сделана попытка представить роль цитокинов в регуляции метаболических процессов, а также межорганной коммуникации с точки зрения развития патофизиологических аспектов в формировании заболеваний, сопровождающихся нарушениями метаболизма. Рассмотрены данные по возможному использованию этих факторов как биомаркеров ранней детекции метаболических расстройств и новые подходы к терапии.

Одним из первых факторов, указывающих на роль цитокинов в регуляции метаболизма, являются данные, связанные с фактором некроза опухолей- α (ФНО- α). Показано, что введение ФНО- α в эксперимент на крысах снижает массу тела на 10–15%, в результате чего раннее название этого цитокина было «кахектин». Доказано, что он действует как активатор липопротеинлипазы, в результате чего усиливается липолиз. К настоящему времени выяснилось, что подобными свойствами обладают многие провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и моноцитарный хемотаксический протеин-1, в то время как противовоспалительные цитокины противодействуют катаболическому действию провоспалительных цитокинов. Другими словами, обнаружено регулирующее влияние цитокинов на метаболизм [8, 13].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Понятие жировой ткани в свете последних исследований кардинально меняется. Это относится не только к ее структурным основам, но и функции, а также взаимодействию с другими органами и тканями [1, 14]. Исследования последних лет четко показали, что жировая ткань является активным эндокринным органом [11, 15, 16], секретирующим разнообразные цитокины, называемые адипокинами. Такие адипокины, как лептин, резистин, аспрозин, хемерин, повышают ИР, липолиз, синтез триглицеридов. В то время как адипонектин и оментин оказывают противоположное действие [17]. Сходными свойствами в отношении глюкозного и липидного метаболизма обладают такие цитокины, секретируемые мышечной тканью, как иритин, ИЛ-13, ИЛ-15, которые снижают инсулиновый сигнал, образование β -клеток, липогенез *de novo* [12].

Классически у млекопитающих, в том числе у человека, выделяют 2 вида жировой ткани — белую (БЖТ) и бурую (БужТ) [18]. Первая накапливает, а вторая использует липиды для генерации энергии, например, термогенеза. Гетерогенность жировой ткани проследживается и на уровне ее локализации. Так, подкожная и висцеральная жировая ткань имеют различия по экспрессии генов, гипертрофии и гиперплазии и различаются по вкладу в ИР, индуцируемую ожирением [19, 20]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии было показано наличие БужТ у взрослого человека в шейной, супраклавикулярной, парааортальной областях [21]. Показано, что холодовое воздействие на человека ведет к активизации БужТ. Это подтверждает, что БужТ использует липиды для термогенеза [21]. Доказано, что активность БужТ находится под контролем цитокинов [22].

В настоящее время высказано предположение о существовании нового вида жировой ткани — бежевой (beige). Несмотря на достаточно длительную историю изучения, происхождение различных видов жировой ткани остается дискуссионным. Rodrigues A. и соавт. (2015) приводят схему происхождения ЖТ, из которой видно, что мезенхимальная стволовая клетка является родоначальником адипобласта, дающего начало белым и бежевым адипоцитам [23]. В то время как миогенная линия дает начало бурым адипоцитам и скелетным мышечным клеткам. То есть, возможно, белая, бежевая и бурая ЖТ

являются неидентичными видами с различной функциональной значимостью для организма [24].

Важнейшим фактором дифференцировки обеих линий являются протеины костного морфогенеза 2, 4, 7. Отмечено, что белые адипоциты способны трансдифференцироваться в бежевые адипоциты, и наоборот. Бурые адипоциты способны также трансдифференцироваться в бежевые адипоциты. Однако возможность трансдифференцировки бежевых адипоцитов в бурые остается пока не выясненной [23]. По мнению некоторых исследователей, бежевая ЖТ может быть промежуточным звеном между белой и бурой ЖТ [25].

Повышенный интерес к видам ЖТ обусловлен их функциональными возможностями принимать участие в развитии метаболических заболеваний на различных патогенетических этапах. В частности, это может быть обусловлено способностью бурой ЖТ осуществлять клиренс липидов и глюкозы из циркулирующей периферической крови, расходуя их на термогенез, что способствует секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, улучшая их функцию. В настоящее время ведется поиск и уже найдены агенты, вызывающие побурение (browning) БЖТ. Это, в частности, амелин, ирисин, протеины костного морфогенеза, ИЛ-4, ИЛ-6 [26–28].

ЦИТОКИНЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ И ЛИПИДОВ

Важным фактором, изменяющим активность ЖТ, является ее микроокружение. Микроокружение адипоцитов может определять формирование как физиологических, так и патологических процессов в ЖТ [29]. В здоровой ЖТ оно представлено ИЛ-4, -5, -10, -13, адипонектином, что обусловлено активацией М2-макрофагов, несущих в основном регенераторную функцию. При ожирении микроокружение ЖТ характеризуется развитием воспалительной реакции. Это низкоуровневое хроническое воспаление происходит, в частности, за счет секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, макрофагами М1 и гипертрофированными адипоцитами. Индукторами воспаления выступают насыщенные жирные кислоты, лептин, молекулярные паттерны, связанные с гипоксией, повреждением гипертрофированных адипоцитов (Damage associated molecular pattern), гипоксией [20, 30].

Низкоуровневое воспаление в ЖТ и сопровождающие его провоспалительные цитокины через сигнальные пути запускают механизм ИР. Понятие ИР, сопровождающее воспаление ЖТ, постепенно расширяется и трансформируется. В данном случае ее можно представить следующим образом. Провоспалительные цитокины, например, ФНО- α и/или ИЛ-1 β , а также провоспалительный адипокин — лептин через свои рецепторы запускают внутриклеточную активацию протеин-тирозинфосфатазы 1 β , которая оказывает тормозящее действие на прохождение инсулинового сигнала через инсулиновый рецептор. Активация супрессора цитокинового сигнала и JNK (c-jun-terminal kinase) оказывает тормозящее действие уже на уровне субстрата инсулинового рецептора. Все это приводит к снижению активности глюкозных транспортеров и, в частности, глюкозного транспортера 4 (Glut 4) [17]. На этом фоне нарушается синтез гли-

когена, являющегося регулятором побурения БЖТ [31]. Автор постулирует новую функцию гликогена в БЖТ. Деградация гликогена путем гликофагии при развитии бурых адипоцитов играет роль в образовании липидных капель. Мыши, у которых отсутствуют липидные капли в бурых адипоцитах, используют гликоген, глюкозу и жирные кислоты для термогенеза при холодовом стрессе [32]. Другими словами, эта работа фокусируется на функции гликогена как энергетического субстрата, возможно, играющего роль не только при термогенезе, но и при других биологических процессах.

Меняются наши представления о биологической роли ИР. Появились предположения, что ИР является в первую очередь адаптивным механизмом, и только при длительном его воздействии на организм становится патологическим процессом [30, 51]. Здесь просматривается полная аналогия с острым воспалением как защитной реакцией. Переход его в избыточную форму или хронизация процесса является причиной повреждения органов и систем организма.

В одной статье невозможно дать полную характеристику всего спектра цитокинов, участвующих в обмене глюкозы и липидов. Поэтому мы приводим их краткую характеристику, относящуюся к теме статьи (табл. 1).

Анализируя вышеприведенные данные, можно следующим образом кратко представить роль цитокинов в поддержании энергетического баланса организма. Цитокины через стимуляцию липолиза в ЖТ, повышения окисления липидов и протеолиза в мышечной ткани, снижения окисления липидов и усиления липогенеза в печени способны поддерживать адекватный энергетический баланс в здоровом организме [52]. Нарушения в работе цитокинового контура, обычно в сторону превалирования провоспалительных цитокинов, ведут к развитию ИР в этих трех органах — ЖТ, мышечной ткани и печени. Остается до конца не выясненным вопрос в отношении механизмов развития локального воспаления в ЖТ и связанного с ним формирования ИР в мышечной ткани и печени. Хотя и здесь появилось объяснение. Низкоуровневое хроническое воспаление в ЖТ способно индуцировать таковое в печени и мышечной ткани, обозначаемое как метавоспаление [53]. Интересен следующий факт — с помощью фармпрепаратов можно ослабить ИР в мышечной ткани и печени, но не в ЖТ, а также ослабить продукцию воспалительных цитокинов, супрессируя ядерный фактор каппа В [54].

Возможно, адипо-миокины, с одной стороны, являются молекулами, интегрирующими цитокиновые сигналы для регуляции энергетического метаболизма, с другой — ответственны за улучшение «метаболического здоровья» [55].

В рамках рассматриваемой темы следует отметить, что такой цитокин, как протеин костного морфогенеза, способен индуцировать конверсию экзокринных клеток поджелудочной железы в эндокринные. Авторы делают вывод, что негенетическая конверсия экзокринных клеток поджелудочной железы в эндокринные является новым подходом, альтернативным генетическому программированию [56].

Вышеизложенные данные важны не только для понимания таких патологий, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, но и такого заболевания, как COVID-19,

Таблица 1. Роль цитокинов в метаболизме глюкозы и липидов

Цитокины	Метаболическое действие	Уровень в циркуляции	Ссылки
Адипокины			
Лептин	Усиливает окисление жирных кислот, повышает инсулиночувствительность, стимулирует поглощение глюкозы, контролирует поглощение пищи	T2Д↑ Ожирение↑	Cummins B. et al., 2011 [33]
Адипонектин	Повышает инсулин чувствительность, противовоспалительное, антифиброзное действие	T2Д↓ Неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) ↓	Kadowaki T. et al., 2006 [34]
Резистин	Индукцирует ИР, повышает секрецию липидов	T2Д↑	Acquarone E. et al., 2019 [35]
Аспрозин	Ускоряет продукцию глюкозы печенью, повышает потребление пищи, повышает массу тела	Ожирение↑ T2Д↑	Zhang L. et al., 2019 [36]
Хемерин	Ухудшает инсулиновый сигнал, вызывает эндотелиальную дисфункцию	T2Д↑ НАЖГ↑	Jialal I. et al., 2013 [37]
Оментин-1	Усиливает поглощение глюкозы, улучшает инсулин чувствительность, антиатерогенен	T2Д↓ Метаболический синдром↓	Jialal I. et al., 2013 [37]
Гепатокины			
Фактор роста фибробластов	Ослабляет функцию β-клеток, повышает поглощение глюкозы, ингибирует липолиз	T2Д↑ Ожирение↑	Arner P. et al., 2008 [38]
Гепасоцин	Блокирует инсулиновый сигнал, индуцирует ИР, усиливает аккумуляцию липидов	T2Д↑ НАЖГ↑	Wu H. et al., 2013 [39]
Фетуин А Фетуин В	Провоспалителен, вызывает ИР. Индукцирует ИР	T2Д↑ T2Д↑, НАЖГ↑	Pal D. et al., 2012 [40]
Селенопротеин-Р	Ухудшает инсулиновый сигнал, глюкозный гомеостаз, повышает продукцию глюкозы	T2Д↑ НАЖГ↑	Choi H. et al., 2013 [41]
Воспалительные цитокины			
ФНО-α	Обуславливает ИР, стимулирует липолиз, провоспалителен	T2Д↑	Liu C. et al., 2013 [42]
ИЛ-1β	Стимулирует накопление триглицеридов, холестерина, уменьшает инсулином стимулированное поглощение глюкозы, уменьшает липогенез	Ожирение↑ T2Д↑ НАЖГ↑	Jager J. et al., 2007 [43]
ИЛ-6	Играет двойную роль в модуляции действия инсулина	T2Д↑	Timper K. et al., 2017 [44]
Моноцитарный хемотаксический протеин-1	Индукцирует ИР, повышает содержание триглицеридов в печени	T2Д↑	Kanda H. et al., 2006 [45]
Миокины			
Ирисин	Индукцирует поглощение глюкозы и жирных кислот, улучшает ИР, противовоспалителен, снижает массу тела	Ожирение↓ T2Д↓	Moreno-Navarrete J 2013 [46]
ИЛ-13	Повышает поглощение глюкозы скелетными мышцами	T2Д↓	Jiang I.Q. et al., 2013 [47]
ИЛ-15	Повышает инсулин чувствительность, уменьшает массу жира и адипогенез, снижает циркулирующие триглицериды	Ожирение↓	Nielsen A.R. et al., 2008 [48]
Остеокины			
Остеокальцин	Усиливает пролиферацию β-клеток и секрецию инсулина. Усиливает поглощение глюкозы и ее использование мышцами. Усиливает поглощение жирных кислот и их использование мышцами	T2Д↓ Метаболический синдром↓	Lin D. et al., 2018 [49]
Остеопонтин	Индукцирует воспаление, индуцирует ИР	НАЖГ↑	Si J. et al., 2020 [50]
Липокалин 2	Улучшает инсулин чувствительность	T2Д↓	Cipriani C. et al., 2020 [51]
Склеростин	Повышает <i>de novo</i> синтез липидов, уменьшает окисление жирных кислот	T2Д↑ Ожирение↑	Cipriani C. et al., 2020 [51]

Примечание: T2Д — сахарный диабет 2 типа; ИР — инсулинорезистентность.

при котором репликация SARS-Cov-2 в ЖТ влияет через цитокиновый шторм на органнй и системный липидный метаболизм [57]. В результате нарушения цитокиновой регуляции развивается ИР, являющаяся важным механизмом развития тяжелых форм COVID-19. С этих позиций сочетание COVID-19 и тяжелого ожирения способно приводить к нарастанию степени ИР и тяжести COVID-19 [58]. Крупные липидные капли, освобождаемые при разрушении адипоцитов, могут осуществлять жировую эмболию легочных сосудов, индуцируя гипервоспаление, заканчивающееся плохим прогнозом у пациентов [59].

Эксперименты с различными видами ЖТ, и в частности ее трансплантация, обещают быть перспективным терапевтическим подходом для лечения таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, ожирение [60–62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены изменения спектра цитокинов, синтезируемых адипоцитами и участвующих как в процессе воспаления, так и регуляции метаболической активности иммунных и неиммунных клеток. Также представлены данные о различных типах жировой ткани и их роли в энергетическом метаболизме. БЖТ накапливает липиды, а БУЖТ использует их на нужды термогенеза.

Представлены данные о роли цитокинов в переключении энергетического метаболизма, сопровождающегося гипоксией и воспалением, — ключевых факторов ожирения. Данные о трансплантации клеток БУЖТ намечают перспективу использования их в будущих технологиях терапии сахарного диабета и ожирения. Описана негенетическая конверсия экзокринных клеток поджелудочной железы в эндокринные клетки, что может являться новым подходом, альтернативным генетическому программированию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Финансирование исследования проводилось за счет государственного задания Минобрнауки России (№1021050701196-1-3.2.27;3.3.8).

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

Участие авторов. Шербаков В.И. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Скосырева Г.А. — сбор систематизация данных, написание статьи; Рябиченко Т.И. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Обухова О.О. — сбор и систематизация данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48-65. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
- Коннон С.Р.Д., Союнов М.А. Бесплодие в эру ожирения: эпидемиология и методы его определения // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 6. — №3. — С. 105-112. [Connon SRD, Soyunov MA. Infertility in the era of obesity: epidemiology and methods of its determination. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):105-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13012>
- Бокова Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — №3. — С. 64-69. [Bokova TA. Risk factors for the formation of metabolic syndrome in children with obesity. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):64-69 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-64-69>
- Cheong LY, Xu A. Intercellular and inter-organ crosstalk in browning of white adipose tissue: molecular mechanism and therapeutic complications. *J Mol Cell Biol*. 2021;13(7):466-479. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab038>
- Somm E, Henrichot E, Pernin A, et al. Decreased fat mass in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Diabetes*. 2005;54(12):3503-3509. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3503>
- Takaya K, Matsuda N, Asou T, Kishi K. Brown preadipocyte transplantation locally ameliorates obesity. *Arch Plast Surg*. 2021;48(4):440-447. doi: <https://doi.org/10.5999/aps.2020.02257>
- Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — Т. 19. — №5. — С. 8-14. [Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyeva GA, Trunov AN. Mechanisms of prenatal programming of obesity in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013;19(5):8-14. (In Russ.)]
- Поварова О.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И. Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — №1. — С. 22-29. [Povarova OA, Gorodetskaya EA, Kalenikova EI, Medvedev OS. Metabolic markers and oxidative stress in the pathogenesis of obesity in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):22-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29>
- Vadde R, Gupta MK, Nagaraju GP. Is Adipose Tissue an Immunological Organ? *Crit Rev Immunol*. 2019;39(6):481-490. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2020033457>
- Yang FT, Stanford KI. Batokines: Mediators of Inter-Tissue Communication (a Mini-Review). *Curr Obes Rep*. 2022;11(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00465-7>
- Qing H, Desrouleaux R, Israni-Winger K, et al. Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models. *Cell*. 2020;182(2):372-387. e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.054>
- Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:703. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
- Li L, Yang G, Shi S, et al. The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in vivo. *Cytokine*. 2009;45(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.10.006>
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №4. — С. 3-17. [Romantsova TI, Sych YuP. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13012>
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-2556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Trayhurn P. Adipokines: inflammation and pleiotrop. doic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2022;127(2):161-164. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114521003962>
- Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol*. 2013;4(7):71. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00071>
- Ravussin E, Galgani JE. The implication of brown adipose tissue for humans. *Annu Rev Nutr*. 2011;31(1):33-47. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-072610-145209>

19. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(2):81-87. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283514e13>
20. Michailidou Z, Gomez-Salazar M, Alexaki V. Innate Immune Cells in the Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease. *J Innate Immun*. 2022;14(1):4-30. doi: <https://doi.org/10.1159/000515117>
21. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Metab*. 2007;293(2):E444-E452. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>
22. Lorenzo M, Fernander-Veledo S, Vila-Bedmar R, et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci*. 2008;86(14):94-104. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2007-0462>
23. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, et al. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Metab*. 2015;309(8):E691-E714. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00297.2015>
24. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. Mechanisms in endocrinology: White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):R159-R171. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0945>
25. Kaisanlahti A, Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J Physiol Biochem*. 2019;75(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0658-5>
26. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014;63(2):514-525. doi: <https://doi.org/10.2337/13-1106>
27. Abdullahi A, Chen P, Stanojic M, et al. IL-6 signal from the bone marrow is required for the browning of white adipose tissue post burn injury. *Shock*. 2017;47(1):33-39. doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000749>
28. Annunziata C, Pirozzi C, Lama A, et al. Palmitoylethanolamide promotes white-to-beige conversion and metabolic reprogramming of adipocytes: contribution of PPAR-α. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):338. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020338>
29. Li J, Lu L, Liu Y, Yu X. Bone marrow adiposity during pathologic bone loss: molecular mechanisms underlying the cellular events. *J Mol Med*. 2022;100(2):167-183. doi: <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02164-1>
30. Odgaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science (80-)*. 2013;339(6116):172-177. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1230721>
31. Choi S. Glycogen as regulator of white fat browning. A new study on the relationship between glycogen metabolism and thermogenesis. *Mol Cells*. 2022;45(4):177-179. doi: <https://doi.org/10.14348/molcells.2022.2050>
32. Chitraju C, Fischer AW, Farese RV, Walthers TC. Lipid droplets in brown adipose tissue are dispensable for cold-induced thermogenesis. *Cell Rep*. 2020;33(5):108348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108348>
33. Cummings BP, Bettaieb A, Graham JL, et al. Subcutaneous administration of leptin normalizes fasting plasma glucose in obese type 2 diabetic UCD-T2DM rats. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(35):14670-14675. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1107163108>
34. Kadowaki T, Yamanuchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784-1792. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29126>
35. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, et al. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev*. 2019;178(7):46-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.01.004>
36. Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta*. 2019;489:183-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.10.034>
37. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):E514-E517. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3673>
38. Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, et al. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes - A possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett*. 2008;582(12):1725-1730. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.038>
39. Wu H-T, Lu F-H, Ou H-Y, et al. The role of Hepassocin in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(5):1065-1072. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.004>
40. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2012;18(8):1279-1285. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2851>
41. Choi HY, Hwang SY, Lee CH, et al. increased selenoprotein p levels in subjects with visceral obesity and nonalcoholic Fatty liver disease. *Diabetes Metab J*. 2013;37(1):63. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.1.63>
42. Liu C, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF-α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016;86(1):100-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.028>
43. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, et al. Interleukin-1β-Induced Insulin Resistance in Adipocytes through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. *Endocrinology*. 2007;148(1):241-251. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0692>
44. Timper K, Denson JL, Steculorum SM, et al. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep*. 2017;19(2):267-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.043>
45. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-1505. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI26498>
46. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-E778. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>
47. Jiang LQ, Franck N, Egan B, et al. Autocrine role of interleukin-13 on skeletal muscle glucose metabolism in type 2 diabetic patients involves microRNA let-7. *Am J Physiol Metab*. 2013;305(11):E1359-E1366. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00236.2013>
48. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Association between Interleukin-15 and obesity: Interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4486-4493. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2561>
49. Liu D, Mosialou I, Liu J. Bone: Another potential target to treat, prevent and predict diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(8):1817-1828. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13330>
50. Si J, Wang C, Zhang D, et al. Osteopontin in bone metabolism and bone diseases. *Med Sci Monit*. 2020;26:e919159. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.919159>
51. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, et al. The interplay between bone and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(1):122. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00122>
52. Ricart W, Fernández-Real JM. La resistencia a la insulina como mecanismo de adaptación durante la evolución humana. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(8):381-390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.05.003>
53. Li C, Xu MM, Wang K, et al. Macrophage polarization and meta-inflammation. *Transl Res*. 2018;191(8):29-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.004>
54. Nagao K, Inoue N, Suzuki K, et al. The cholesterol metabolite cholest-5-en-3-one alleviates hyperglycemia and hyperinsulinemia in obese (db/db) mice. *Metabolism*. 2021;12(1):26. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12010026>
55. Graf C, Ferrari N. Metabolic health — the role of adipo-myokines. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6159. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20246159>
56. Klein D, Álvarez-Cubela S, Lanzoni G, et al. BMP-7 induces adult human pancreatic exocrine-to-endocrine conversion. *Diabetes*. 2015;64(12):4123-4134. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0688>
57. Zickler M, Stanelle-Bertram S, Ehret S, et al. Replication of SARS-CoV-2 in adipose tissue determines organ and systemic lipid metabolism in hamsters and humans. *Cell Metab*. 2022;34(1):1-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.002>
58. Tsilingiris D, Dalamaga M, Liu J. SARS-CoV-2 adipose tissue infection and hyperglycemia: A further step towards the understanding of severe COVID-19. *Metab Open*. 2022;13(1):00163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2022.100163>

59. Cinti F, Cinti S. The Endocrine Adipose Organ: A System Playing a Central Role in COVID-19. *Cells*. 2022;11(13):2109. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11132109>
60. Gunawardana SC, Piston DW. Insulin-independent reversal of type-1 diabetes following transplantation of adult brown adipose tissue supplemented with IGF-1. *Transplant Direct*. 2019;5(11):e500. doi: <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000945>
61. Yao L, Wang Q, Zhang R, et al. Brown adipose transplantation improves polycystic ovary syndrome-involved metabolome remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;29(12):747-944. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.747944>
62. Tsagkaraki E, Nicoloso SM, DeSouza T, et al. CRISPR-enhanced human adipocyte browning as cell therapy for metabolic disease. *Nat Commun*. 2021;12(1):6931. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27190-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Рябиченко Татьяна Ивановна**, д.м.н. [**Tatyana I. Ryabichenko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 630108, Новосибирск, 1-й переулок Пархоменко, д. 6 [address: 6, 1 Per. Parchomenko, 630108 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-002-0990-0078>; e-mail: 2925871@mail.ru

Щербаков Владимир Иванович, д.м.н. [Vladimir I. Scherbakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0261-970x>; e-mail: Scherbakov_VI@mail.ru

Скосырева Галина Александровна, д.м.н. [Galina A. Skosyreva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5477-3445>; e-mail: skosyreva43@mail.ru

Обухова Ольга Олеговна, д.м.н. [Olga O. Obukhova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>; e-mail: trio188@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 317-323. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12863>

TO CITE THIS ARTICLE:

Scherbakov VI, Skosyreva GA, Ryabichenko TI, Obukhova OO. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in the obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):317-323. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12863>

РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ГРЕЛИНА В РЕГУЛЯЦИИ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ



© А.И. Абдусаламова¹, О.А. Беттихер^{1,2*}, К.А. Руденко¹, О.А. Беляева¹, А.Е. Неймарк¹, И.Е. Зазерская^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

В мире наблюдается резкая тенденция к росту заболеваемости ожирением, которая с каждым годом набирает обороты среди всех групп населения, в том числе среди женщин репродуктивного возраста. Учитывая внушительный перечень ассоциированных с ожирением заболеваний, а также отрицательную обратную корреляцию степени выраженности ожирения с фертильностью, данная проблема приобретает глобальный характер не только в социальной сфере, но также является демографически значимой.

Наряду с прочими патогенетическими механизмами, приводящими к стойкой ановуляции, дисбаланс продукции адипокинов жировой тканью также может служить одним из важных звеньев в развитии репродуктивной дисфункции. Несмотря на значимый интерес к данной теме, большое количество открытых ранее адипокинов все еще не изучено. Среди адипокинов наиболее известны эффекты адипонектина и лептина на репродуктивную функцию. Изменение уровней адипонектина и лептина может влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную сигнализацию, фолликулогенез, оогенез и стероидогенез. Лептин к тому же участвует в инициации полового созревания, регуляции менструального цикла, изменяет баланс между пролиферацией и апоптозом в клетках яичников. Ведущими причинами, приводящими к снижению фертильности, бесплодию и к неудачам при ЭКО у пациенток с ожирением являются механизмы, способствующие формированию хронической ановуляции, задержке созревания ооцитов, снижению их качества и/или ведущие к изменению восприимчивости эндометрия. Данные эффекты могут быть вызваны дисбалансом концентраций лептина и адипонектина (избытком лептина и дефицитом адипонектина), привести к дисфункции эндометрия, нарушению имплантации и раннего эмбриогенеза. Данные изменения, в свою очередь, могут повлиять как на вероятность самостоятельного зачатия, так и на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий и последующее вынашивание.

Таким образом, изучение потенциальных патогенетических путей регуляции фертильности при ожирении, одному из которых посвящен данный обзор, является актуальным направлением для дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; адипонектин; лептин; грелин; ановуляция; бесплодие; вспомогательные репродуктивные технологии.

ADIPOKINES AND GHRELIN ROLE IN REGULATION OF OVARIAN FUNCTION IN OBESITY

© Albina I. Abdusalamova¹, Ofelia A. Bettikher^{1,2*}, Kseniia A. Rudenko¹, Olga A. Belyaeva¹, Aleksandr E. Neimark¹, Irina E. Zazerskaya¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

There is a great worldwide trend in the incidence of obesity, which is increasing with each passing year among all populations, including women of reproductive age. Given the impressive list of diseases associated with obesity, as well as the negative inverse correlation of the severity of obesity with fertility, this problem is global not only in the social sphere, but it also becomes demographically significant.

Along with other pathogenetic mechanisms leading to persistent anovulation, an imbalance in adipokine production by adipose tissue can also serve as one of the important links in the development of reproductive dysfunction. Despite apparent interest in this topic, a large number of previously discovered adipokines are still not studied. Among adipokines, the effects of adiponectin and leptin on reproductive function are best known. Alterations in adiponectin and leptin levels can affect hypothalamic-pituitary-gonadal signaling, folliculogenesis, oogenesis and steroidogenesis. In addition, leptin is involved in the initiation of puberty, regulation of the menstrual cycle, and changes the balance between proliferation and apoptosis in ovarian cells. The leading causes of reduced fertility, infertility, and IVF failure in obese patients are mechanisms that promote the formation of chronic anovulation, delay the maturation of oocytes, reduce their quality, and/or lead to changes in endometrial susceptibility. These effects can be caused by an imbalance in the concentrations of leptin and adiponectin (leptin excess and adiponectin deficiency), lead to endometrial dysfunction, disruption of implantation and early embryogenesis. These changes, in turn, can affect just as the likelihood of spontaneous conception, so the effectiveness of assisted reproductive technologies and subsequent gestation.

Thus, the study of potential pathogenetic pathways of fertility regulation in obesity, one of which is the subject of this review, is an important area for further study.

KEYWORDS: obesity; adiponectin; leptin; ghrelin; anovulation; infertility; assisted reproductive technologies.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 30.01.2022. Accepted: 29.08.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №3. – С. 324-331

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12825>

Obesity and metabolism. 2022;19(3):324-331



ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям и характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, а также представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний [1].

С 1975 по 2016 г. количество взрослых старше 18 лет с ожирением и избыточной массой тела возросло более чем в 3 раза и в 2016 г. составило 1,9 млрд взрослых с избыточной массой тела (39% популяции, 39% мужчин и 40% женщин) и 650 млн лиц с ожирением (13% популяции, 11% мужчин и 15% женщин), а к 2025 г., согласно прогнозам ВОЗ, эти цифры для женской популяции увеличатся до 50% [2]. Повышенный интерес к данной теме связан с тем, что, несмотря на многочисленные попытки найти эффективные малоинвазивные методы борьбы с ожирением, наблюдается повсеместное увеличение числа больных во всех возрастных группах, а также повышается риск развития ассоциированных с ожирением состояний [1, 2].

Жизненный цикл женщины тесно связан с гормональной перестройкой организма в разные периоды ее жизни, и эндокринные нарушения, которые сопровождают ожирение, на одном из этих этапов могут стать причиной вторичного нарушения менструального цикла (МЦ), синдрома поликистозных яичников (СПЯ) [3]. Установлено, что при ожирении в 3–5 раз чаще возникают различные формы нарушений МЦ (олигоменорея, аменорея), повышается частота маточных кровотечений, гиперплазии и рака эндометрия, увеличивается риск развития яичниковой гиперандрогении. У женщин с ожирением в 3 раза чаще отмечается ановуляторное бесплодие (34% женщин с ожирением по сравнению с 19% женщин с нормальной массой тела), а при успешном зачатии увеличиваются риски гипертензивных осложнений, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, запоздалых родов, гипо- и гипертрофии плода, врожденных аномалий и перинатальной смертности [4].

Данные перекрестного исследования 3624 участников Национального обследования здоровья и питания (NHANES) за 2013–2018 гг., направленного на изучение влияния индекса массы тела (ИМТ) на бесплодие женщин детородного возраста, подтвердило тезис об отрицательном влиянии ожирения на женскую фертильность. Была выявлена нелинейная взаимосвязь между ИМТ и бесплодием: каждое увеличение ИМТ на единицу снижало риск бесплодия на 33%, когда ИМТ составлял <math>< 19,5 \text{ кг/м}^2</math>, тогда как каждое увеличение ИМТ на единицу при ИМТ $\geq 19,5 \text{ кг/м}^2</math> предсказывало увеличение риска бесплодия на 3% [4].$

Повышенный риск развития бесплодия главным образом связан с нарушением в системе гипоталамус-гипофиз-гонады (ГГГ), плохим качеством яйцеклеток и эмбрионов и изменением восприимчивости эндометрия, что может прогрессивно снизить вероятность естественного зачатия и успешного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5].

Патогенетические механизмы и все звенья развития хронической ановуляции и бесплодия до сих пор до конца не изучены, однако одной из причин развития репродуктивных нарушений принято считать дисбаланс

в секреции адипокинов, которые рассматриваются в качестве ключевых факторов взаимодействия репродуктивной системы и энергетического баланса.

АДИПОКИНЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, который посредством синтеза ряда гормонов и биологически активных веществ, называемых адипокинами, регулирует многие физиологические процессы, такие как репродукция, иммунный ответ, метаболизм глюкозы и липидов. Нормальный уровень адипокинов играет важную роль в поддержании целостности системы ГГГ, регуляции процессов овуляции, успешной имплантации эмбриона и протекании физиологической беременности.

В последнее время ожирение также называют хроническим воспалением низкой степени или «метаболическим воспалением». Гиперплазия жировой ткани приводит к неконтролируемому синтезу провоспалительных адипокинов и интерлейкинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), IL-1 β , IL-6, лептина, ангиотензина II, висфатина и резистина) [6], в то время в организме людей со сниженной массой тела в больших количествах выделяются противовоспалительные адипокины и интерлейкины (трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β), IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-13 и адипонектин) [7, 8].

Избыток жировой ткани в организме связан с изменениями количества лейкоцитов, таких как моноциты, лимфоциты и нейтрофилы, увеличением количества агрегатов макрофагов с увеличением степени ожирения, и в частности переключением типа фенотипических макрофагов с фенотипа M2, который действует как противовоспалительный, на фенотип M1, который является провоспалительным, а также со снижением пролиферации B- и T-клеток, индуцированных митогеном [9, 10]. Увеличение объема жировой ткани сопровождается расстройством ее кровоснабжения с развитием гипоксии, активной продукцией проангиогенных субстанций макрофагами и адипоцитами и приводит к запуску длительного интенсивного проангиогенеза, сбоем процессов регуляции ангиогенеза (экспрессии чувствительных к гипоксии генов), способствует эндотелиальной дисфункции, привлечению иммунокомпетентных клеток и формированию провоспалительной среды в жировой ткани (**асептическое воспаление**). Активно продуцирующиеся провоспалительные интерлейкины участвуют в иммунном ответе, активируют воспалительные процессы, изменяют чувствительность инсулиновых рецепторов, ведут к развитию инсулинорезистентности и овариальной дисфункции [8, 9].

Избыток провоспалительных цитокинов при ожирении также обладает прямым эмбриотоксичным эффектом, способствуя неполной инвазии трофобласта за счет локальной активации тромбокиназы и, как следствие, приводит к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и к раннему выкидышу [11], что может стать причиной формирования преэклампсии или привычного невынашивания в условиях гиподиагностики.

Активно исследуется роль ФНО- α в реализации репродуктивной дисфункции. Опытным путем было доказано, что ФНО- α индуцирует апоптоз адипоцитов,

обладает способностью ингибировать адипогенез, действие инсулина в адипоцитах и гепатоцитах, способствует возникновению инсулинорезистентности, нарушению стероидогенеза в яичниках, снижает пульсовую стимуляцию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), приводит к овариальной дисфункции. Уровень ФНО- α возрастает при ожирении, у пациентов с СПЯ, и снижается с потерей массы тела [8]. Референсное значение ФНО- α — менее 8,1 пг/мл, однако высокие значения данного показателя неспецифичны и наблюдаются при множестве состояний [12].

Роль повышенной секреции провоспалительных цитокинов у пациентов с ожирением в настоящее время неизвестна. Вероятно, они несут компенсаторный характер, поддерживая энергетический гомеостаз при чрезмерном поступлении питательных веществ с локальной выработкой определенных адипокинов, ограничивающих гипертрофированные адипоциты от накопления избыточных липидов, но в случаях длительного ожирения воспалительной реакции недостаточно для решения текущей проблемы. Существует недостаток научных знаний относительно физиологических и биохимических процессов, связанных с ожирением и хроническим воспалением [9].

Результаты предыдущих исследований документально подтверждают влияние адипокинов на физиологию репродукции женщин, включая стероидогенез, созревание и пролиферацию ооцитов, прогрессирование клеточного цикла и апоптоз [13]. Среди адипокинов наиболее изучены эффекты адипонектина и лептина на репродуктивную функцию [14].

Адипонектин синтезируется в значительной степени в зрелых адипоцитах, уменьшаясь пропорционально накоплению жира в организме, однако рецепторы адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 также экспрессируются в центральных и периферических репродуктивных тканях, включая яичники, плаценту, эндометрий и маточные трубы [14, 15]. Эндокринный эффект адипонектина выражается в повышении чувствительности тканей к инсулину за счет стимуляции поглощения глюкозы в печени и мышцах, одновременно снижая глюконеогенез в печени и способствуя β -окислению жирных кислот в скелетных мышцах, снижению накопления триглицеридов [15]. Он циркулирует в крови на относительно высоком уровне (от 3 до 30 мкг/мл) и составляет 0,01% от общего количества белков плазмы крови, имеет отрицательную корреляцию с ИМТ. Низкие уровни адипонектина ассоциированы с развитием инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [16]. В условиях гиперплазии жировой ткани происходит снижение выработки адипонектина, что приводит к расстройству углеводного обмена и нарушениям в работе репродуктивной системы.

Адипонектин оказывает центральное и периферическое влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, яичники и матку, имея рецепторы на всех уровнях репродуктивной системы и повышая чувствительность к инсулину [14, 17]. Его рецепторы также были обнаружены в ооцитах, гранулезных, тека- и кумулюсных клетках на всех стадиях развития фолликулов, а также в фолликулярной жидкости, где он может связываться с рецепторами в яичниках [18]. Адипонектин, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и инсулин действуют на гранулезные клетки в фолликулярной фазе овариального цикла.

Возможно, это вызывает усиление экспрессии StAR (стероидогенного острого регуляторного белка), что может привести к увеличению выработки эстрадиола и прогестерона в яичниках через IGF-1 [17].

Недавнее исследование показало, что у мышей с отсутствием секреции адипонектина нарушен фолликулогенез в яичниках с повышением количества атретических фолликулов, уменьшением числа антральных фолликулов [19], что продемонстрировало путь развития женской субфертильности, связанной с центральной и яичниковой дисфункцией. Механизмы, посредством которых адипонектин участвует в созревании фолликулов, до конца не раскрыты. Мутация гена, кодирующего секрецию адипонектина, вызывает значительное снижение иммунореактивных ГнРГ-экспрессирующих нейронов, что помогает объяснить нарушения в фолликулярной фазе менструального цикла и развитие овариальной дисфункции [20].

Некоторые исследования указывают на участие адипонектина в процессах оогенеза. Merhi Z. и соавт. (2019) продемонстрировали вероятную роль адипонектина в физиологии яичников благодаря его влиянию на гены, имеющие решающее значение для развития фолликулов яичников и овариального резерва, такие как кисспептин и АМГ [21]. Обработка ооцитов животных в эксперименте адипонектином способствовала их созреванию опосредованно через путь MAPK MEK $\frac{1}{2}$ [22, 23].

Адипонектин может влиять на стероидогенез, регулируя экспрессию цитохрома P450 и CYP19A1 [24], а также изменять регуляцию гипоталамо-гипофизарной системы с последующей выработкой ГнРГ и гонадотропинов гипофиза [25]. Наличие рецепторов адипонектина в ГнРГ-экспрессирующих нейронах и клетках гипофиза и его влияние на высвобождение ГнРГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) предполагает важную роль в регуляции ГГГ-системы, контроля фертильности [14]. Снижение концентрации адипонектина нарушает секрецию ФСГ и ЛГ, а также способствует всплеску активности ЛГ [20], развитию гиперандрогении и ановуляции [8]. Адипонектин способствует выработке прогестерона и эстрадиола в первичных клетках гранулезы [21] и снижению образования андрогенов, включая андростендион, в яичниках [25].

Вероятно, адипонектин также является важным фактором регуляции процессов, происходящих в матке у свиней. В исследовании Smolinska N. и соавт. (2019) изучалось влияние адипонектина на глобальную картину экспрессии генов и взаимосвязи между дифференциально экспрессируемыми генами (DE-генами) в эндометрии свиньи во время имплантации с использованием микрочипов. Выявлено, что адипонектин взаимодействует с генами, которые участвуют в процессах клеточной пролиферации, апоптоза, синтеза и метаболизма стероидов и простагландинов, выработки цитокинов и клеточной адгезии, которые имеют решающее значение для репродуктивного успеха [26].

Результаты недавнего метаанализа свидетельствуют о том, что, по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов, пациенты с СПЯ имеют более низкие уровни циркулирующего адипонектина независимо от степени ожирения, что может указывать на важную роль адипонектина в возникновении и развитии СПЯ [27].

Одним из наиболее изученных адипокинов в отношении фертильности является **лептин**. Он вырабатывается как адипоцитами, секретлируемый пропорционально количеству жировой ткани, так и клеточными структурами гипоталамуса, гипофиза, желудочного эпителия и репродуктивными структурами, такими как плацента, гонады, молочные железы, и регулируется через рецепторы лептина. Лептин функционирует как главный регулятор потребления пищи или энергетического гомеостаза, участвует в ангиогенезе, кроветворении и воспалении. Высвобождаясь из адипоцитов, лептин поступает в кровоток, пересекает гематоэнцефалический барьер, связывается с рецепторами лептина в гипоталамусе и передает информацию о состоянии запасов энергии в организме, транслируя сигналы сытости или голода посредством регуляции синтеза нейропептида Y [15].

Лептин участвует в различных аспектах функции яичников, включая созревание фолликулов, развитие ооцитов, стероидогенез [28], а его рецепторы экспрессируются в клетках гранулезы и теки, ооцитах и эндотелиальных клетках кровеносных сосудов яичников [29]. Некоторые авторы считают источником лептина в лютеиновой фазе желтое тело [30].

Воздействуя на ГГГ-систему, лептин обеспечивает инициацию полового созревания и регуляцию репродуктивной функции. Под действием лептина происходит усиление выработки ГнРГ нейронами гипоталамуса, поступление ГнРГ по воротной вене гипофиза к гонадотрофам гипофиза и стимуляция секреции гонадотропинов: ЛГ, гипофизарного хорионического гонадотропина человека и ФСГ, а также непосредственное повышение чувствительности гонадотрофов к ГнРГ [31].

Уровень лептина в крови снижается при голодании и повышается постпрандиально, положительно коррелирует с ИМТ, меняется на протяжении МЦ, плавно нарастая от начала фолликулярной фазы с пиком активности в середине цикла и снижаясь к концу лютеиновой фазы, а также увеличивается во время беременности [32]. Ранее опубликованные данные свидетельствуют о дозозависимом эффекте лептина на стероидогенез и зависимости от фазы МЦ (в основном положительный эффект в лютеиновой фазе) [33], стадии и размеров фолликулов [18].

Высокий уровень лептина при ожирении в сыворотке крови и фолликулярной жидкости зрелых фолликулов понижает секрецию эстрадиола и прогестерона фолликулярными клетками, препятствует развитию фолликулов, препятствует наступлению стимулированной хорионическим гонадотропином человека овуляции, блокирует стимулирующий эффект ИФР-1 на стероидогенез в яичниках со снижением продукции эстрадиола и прогестерона, а также тормозит гонадотропин-опосредованную стимуляцию стероидогенеза с ЛГ-активностью [15, 31], что подтверждает данные о подавлении работы яичников и фолликулогенеза при высоких концентрациях лептина. Устойчивая гиперлептинемия оказывает разрушительное действие на гипоталамус, приводит к развитию лептиновой резистентности и стойкому повышению адипокина в крови [15]. Данные эффекты наблюдаются у пациентов с ожирением в виде стойких ановуляторных циклов. Исследование на мышах с выключением гена лептина вызвало у испытуемых мышей гипогонадотропный гипогонадизм и привело к бесплодию из-за неспособности гипоталамуса вырабатывать ГнРГ, с последующим восста-

новлением фертильности после введения экзогенного лептина [34]. Таким образом, создается парадоксальная ситуация, в которой и при высокой концентрации, и в условиях нехватки лептина развиваются похожие эффекты.

В гранулезных клетках лептин способен влиять на пролиферацию и развитие клеточного цикла, а также на апоптоз в яичниках [29]. Высокие концентрации лептина (от 25 до 200 нг/мл) могут вызвать внешний апоптотический путь за счет снижения антиапоптотического белка BCL2 и активации каспазы 3 [19, 27]. Несмотря на то что механизмы, с помощью которых лептин регулирует стероидогенез, до конца не изучены, известно о возможном участии сигнальных путей ERK1/2, PI3k-Akt и CRTCL1, способных к модуляции репродуктивной функции в гранулезных клетках. Также открыты негативные регуляторы сигнализации лептина (SOCS3, PTP1B, PTPe и TCPTP), в основном нацеленные на сигнализацию пути STAT3, который, однако, влияет на метаболическую функцию более ощутимо, чем на репродуктивную [35].

Повышенный уровень лептина в сыворотке крови был связан с высоким риском СПЯ [36]. Концентрация лептина в крови и фолликулярной жидкости также отрицательно коррелирует с вероятностью наступления беременности в циклах ЭКО [37]. Однако данные противоречивы, что может быть связано с подбором пациентов, методикой забора крови и фолликулярной жидкости. Установлено, что пациентки с СПЯ и курящие женщины имеют высокий уровень лептина, а их включение в исследования наравне с некурящими и пациентками без признаков СПЯ может изменить исход наблюдения, равно как и забор крови из незрелых фолликулов [31].

Установлено, что лептин обладает способностью регулировать рецептивность эндометрия, а экспрессия лептиновых рецепторов в эндометрии меняется в зависимости от стадии менструального цикла и динамики изменений концентрации лептина в крови. Было выявлено, что в эндометрии пациенток с нарушением имплантации в ходе циклов ЭКО отмечается повышение уровня лептина, что приводит к снижению рецептивности эндометрия и уменьшению его толщины [38].

Для клеток трофобласта лептин также является трофическим и митогенным фактором, снижающим апоптотическую активность и стимулирующим пролиферативную [39]. Лептин придает инвазивный фенотип клеткам цитотрофобласта, стимулируя синтез фетального фибронектина, матричных металлопротеиназ-2 и -9, интегрин [39, 40], а также способствует плацентарному ангиогенезу, взаимодействуя с фактором роста эндотелия сосудов, основным фактором роста фибробластов и тромбоцитарным фактором роста [40].

Вышеизложенные данные могут быть свидетельством роли гиперлептинемии в патогенезе ановуляции, одной из причин дефекта развития эндометрия, нарушении имплантации и раннего эмбриогенеза, однако требуют дальнейшего изучения.

Поскольку ожирение приводит к нарушению экспрессии адипонектина, лептина и других адипокинов в жировой ткани, а некоторые из них имеют рецепторы в тканях репродуктивных органов, оправдано более детальное изучение их эффектов на систему ГГГ, а также определение их потенциальной прогностической значимости в качестве маркеров различных репродуктивных расстройств [41].

МОДУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНЫМ ГОРМОНОМ ГРЕЛИНОМ

Из большого количества гормонов и биологически активных веществ необходимо отдельно упомянуть **грелин**. Этот пептидный гормон, хотя и не является адипокином, обладает важными метаболическими эффектами, а сбой в его регуляции приводит к стойким нарушениям в репродуктивной сфере. Грелин является эндогенным лигандом для рецепторов гормона роста (ГР), кодируется человеческим препрогрелиновым геном и секретируется главным образом эндокринными клетками дна желудка и — в меньшей степени — телом желудка, слизистой двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, легкими, мочеполовыми органами и гипофизом путем протеолитической деградации препрогрелина и прогрелина [15]. Кроме стимуляции секреции ГР гипофизом, влияния на ЖКТ, активацию иммунных клеток и воспаление, грелину также приписывают связь с репродуктивной системой, главным образом с модуляцией оси ГГГ, полового созревания и фертильности.

До сих пор не было опубликовано достаточно данных, способных дать исчерпывающий ответ на вопрос, синтезируется ли грелин в ЦНС. В недавно опубликованной обзорной статье авторы пришли к выводу, что не существует неопровержимых доказательств, подтверждающих представление о физиологически значимом уровне синтеза грелина в ЦНС взрослых млекопитающих, а проблема в понимании данного вопроса исходит из неспособности обнаружить иммунореактивность грелина с помощью коммерчески приобретенных антител и необходимости применения высокочувствительных методов ПЦР для обнаружения мРНК грелина в головном мозге [42]. Однако, учитывая способность грелина к транспорту через ГЭРБ, а также данные о модулирующем влиянии грелина на секрецию ГнРГ, можно предположить центральное влияние грелина на ГГГ-систему [43].

Уровень грелина увеличивается препрандиально и снижается постпрандиально, демонстрируя суточные колебания, и зависит от возраста, пола, ИМТ, уровня ГР, глюкозы и инсулина. Концентрация грелина в крови имеет обратную корреляцию с ИМТ [44]. В исследовании Sun Y. и соавт. (2004) было показано, что инфузия грелина в низких дозах не оказывает влияния на людей с нормальной массой тела, но увеличивает потребление энергии у людей с ожирением, а в высоких дозах приводит к более частому увеличению потребления пищи у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [45].

Грелин экспрессируется в фолликулярных и гранулезных клетках яичников, ооцитах, а также продуцируется в желтом теле [46]. Его важность для оптимального созревания яичников подтверждается в исследовании с мышами, лишенными грелин-О-ацилтрансферазы, отвечающей за ацилирование грелина. Отсутствие ацильного грелина и высокие уровни дезацил-грелина в модели с выключением гена, кодирующего синтез грелин-О-ацилтрансферазы, привело к уменьшению числа мелких фолликулов, особенно первичных [47]. Кроме того, при цисплатин-индуцированной недостаточности яичников интраперитонеальное введение грелина почти нормализовало количество первичных фолликулов [48].

Напротив, однократная и 6-дневная подкожная инъекция уменьшала средний диаметр каждого фолликула, лютеиновых клеток желтого тела, а также количество и средний диаметр желтых тел, слой тека-клеток и объем яичников, с сопутствующими внутриклеточными изменениями, указывающими на апоптоз и гибель клеток у лабораторных крыс [49]. Аналог грелина, введенный подкожно, понижал скорость овуляции [50], а сам грелин снижал мейотическое возобновление и подавлял созревание ооцитов [51]. Ингибирование созревания ооцитов, по оценке Chouzouris T.M. и соавт. (2017), вероятно, связано со снижением дробления и выхода blastocyst хорошего качества, скоростью фосфорилирования Akt1, а также увеличением ERK1/2 [52]. В целом данные наблюдения описывают ингибирующий эффект грелина на созревание ооцитов, однако для оценки эндогенного значения грелина необходимы дальнейшие эксперименты с его физиологическими концентрациями.

Кроме того, интрацеребровентрикулярно введенный грелин обладает ингибирующим действием на уровне мРНК и стероидогенного острого регуляторного белка (STAR1), цитохрома P450 17A1, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в яичнике и других ферментов стероидного пути, что демонстрирует ингибирующее действие грелина на стероидогенез. Однако, несмотря на подтверждение многими авторами способности грелина влиять на стероидогенез, данные о секреции эстрогена, тестостерона, прогестерона и простагландина яичниками в ответ на грелин довольно противоречивы. Требуются более прицельные исследования, посвященные изучению дозозависимости, основным механизмам воздействия на репродуктивную ось, особенностям его секреции [46].

Эксперименты *in vitro* на человеческой модели продемонстрировали стимулирующее децидуализацию действие пептида на стромальные клетки эндометрия. Рецепторы грелина были обнаружены в ооцитах и эмбрионах млекопитающих, и его секреция была связана с развитием эмбрионов на ранних сроках беременности [53]. В своей работе Liqueur E.M. и соавт. (2014) подтверждают гипотезу о том, что грелин моделирует некоторые гестационные процессы, включая оплодотворение, развитие эмбриона на ранних сроках и, возможно, имплантацию, оказывая нежелательные эффекты в высоких концентрациях, при этом, подтверждая необходимость физиологической концентрации грелина для оптимального развития беременности [54]. Результаты исследования Wang D. и соавт. (2022) свидетельствуют о том, что добавление грелина в среду для созревания ооцитов овец (*in vitro* maturation, IVM) сокращает продолжительность созревания яйцеклеток и препятствует раннему эмбриональному развитию [55].

В исследовании Li L. и соавт. (2011) женщины, проходящие цикл вспомогательных репродуктивных технологий, также продемонстрировали отрицательную корреляцию концентрации грелина фолликулярной жидкости со значениями прогестерона и обратную корреляцию со скоростью деления и числом жизнеспособных эмбрионов на третий день, что объясняется изменением качества ооцитов [56].

В нескольких исследованиях подтверждено положительное влияние грелина на имплантацию вследствие улучшения децидуализации стромальных клеток эндометрия [57, 58].

Обнаружено, что уровни грелина были значительно ниже у пациентов с СПЯ, чем в контрольной группе. Примечательно, что грелин также может быть связан с предрасположенностью к формированию СПЯ, поскольку частота выявления аллеля однонуклеотидного полиморфизма SNP501A/C A в промоторе гена грелина повышена у женщин с СПЯ и связана с более высоким ИМТ, чем аллель CC [59]. Также было показано, что терапия, улучшающая клиническую картину при СПЯ, приводит к повышению уровня циркулирующего грелина [60], что подтверждает описанные ранее суждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая повсеместное увеличение доли населения с избыточной массой тела и ожирением, в том числе в группе женщин детородного возраста, становится понятным интерес исследователей к патогенетическим механизмам, приводящим к различным родам репродуктивным осложнениям. Развитию хронической ановуляции и бесплодия у женщин с избыточной массой тела предшествует нарушение центральной и/или периферической регуляции системы ГГГ в ответ на отрицательные эффекты избыточного количества жировой ткани. Наряду с другими патогенетическими механизмами, дисбаланс продукции пептидных гормонов, продуцируемых адипоцитами (адипокинов) и другими клеточными структурами организма, также может служить одним из важных звеньев патогенеза репродуктивной дисфункции и привести к бесплодию.

Среди адипокинов наиболее изучены эффекты адипонектина и лептина на репродуктивную функцию. Обзор недавних исследований демонстрирует четкую связь между ИМТ и отрицательными эффектами этих адипокинов, связанными с развитием хронической ановуляции и бесплодия. Опытным путем была показана роль адипонектина и лептина в регуляции всех звеньев ГГГ-системы, фолликулогенеза, оогенеза и стероидогенеза, а также выявлена связь между уровнем этих адипокинов и СПЯ. Лептин, помимо всего прочего, участвует в инициации полового созревания, доказано его динамическое изменение в зависимости от фазы МЦ, влияние на пролиферацию и развитие клеточного цикла, апоптоза в яичниках. Некоторые эффекты лептина могут быть свидетельством роли гиперлептинемии в патогенезе ановуляции, одной из причин дефекта раз-

вития эндометрия, нарушения имплантации и раннего эмбриогенеза. Несмотря на активный интерес исследователей к причинам формирования бесплодия у женщин с ожирением и роли адипокинов в формировании стойкой ановуляции, все еще требуют изучения внутриклеточные механизмы, влияющие на функционирование репродуктивной системы, а также исследование реакции ГГГ системы в ответ на введение различных доз адипокинов.

Поскольку ожирение приводит к нарушению экспрессии и других адипокинов (оментина, резистина, висфатина, чемерина и т.д.) в жировой ткани, и некоторые из них имеют рецепторы в тканях репродуктивных органов, оправданы более детальное изучение их эффектов на систему ГГГ, а также определение их потенциальной прогностической значимости в качестве маркеров различных репродуктивных расстройств.

На данный момент перспективным направлением в изучении влияния ожирения на репродуктивную дисфункцию является желудочный пептид грелин. Его эффекты были изучены в отношении отрицательного влияния повышенных доз грелина на фолликулогенез, оогенез, стероидогенез, эмбриогенез и имплантацию эмбрионов, однако требует дальнейшего более детального изучения на животных и человеческих моделях.

Принимая во внимание патогенетические аспекты формирования стойкой ановуляции, снижение массы тела является одной из главных задач на этапе терапии бесплодия и прегравидарной подготовки женщины, поэтому изучение потенциальных путей снижения фертильности и развития бесплодия является актуальным направлением для изучения роли адипокинов в регуляции овариальной функции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания, номер ЕГИСУ 121031000362-3.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы участвовали в формировании дизайна исследования, интерпретации результатов, написании текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и достоверностью 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 M.V., Melnichenko G.A., 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. Obesity and overweight. Who.int [Internet]. 9 June 2021 [cited 13.01.2022]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы // *Гинекология*. — 2019. — Т. 21. — №5. — С. 7-11. [Tsallagova E.V., Prilepskaya V.N. Obesity and women's health: from menarche to menopause. *Gynecology*. 2019;21(5): 7-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190732>
4. Zhu L, Zhou B, Zhu X, et al. Association Between Body Mass Index and Female Infertility in the United States: Data from National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2018. *Int J Gen Med*. 2022;(15):1821-1831. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S349874>
5. García-Ferreira J, Carpio J, Zambrano M, et al. Overweight and obesity significantly reduce pregnancy, implantation, and live birth rates in women undergoing In Vitro Fertilization procedures. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(3):394-402. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200105>
6. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>

7. Maiborodina D, Antonenko M, Komisarenko Y, Stolyar V. Adipocytokines leptin and adiponectin as predictors of generalized periodontitis associated with obesity. *Georgian Med News*. 2021;(312):42-46.
8. Дубинская Е.Д., Алешкина Е.В., Гаспаров А.С., и др. Ожирение и фертильность // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2018. — Т. 17. — №6. — С. 76-84. [Dubinskaya ED, Aleshkina EV, Gasparov AS, et al. Obesity and fertility. *Vopr Ginekol akušerstva i Perinatol*. 2018;17(6):76-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-6-76-84>
9. Khanna D, Rehman A. Pathophysiology of obesity. 2022 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
10. Lainez NM, Coss D. Obesity, neuroinflammation, and reproductive function. *Endocrinology*. 2019;160(11):2719-2736. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00487>
11. McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods, 24th Edition. Elsevier; 2021. 974 p.
12. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, et al. Adipokines change the balance of proliferation/apoptosis in the ovarian cells of human and domestic animals: A comparative review. *Anim Reprod Sci*. 2021;(228):106737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2021.106737>
13. Barbe A, Bongrani A, Mellouk N, et al. Mechanisms of adiponectin action in fertility: an overview from gametogenesis to gestation in humans and animal models in normal and pathological conditions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1526. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20071526>
14. Estienne A, Brossaud A, Reverchon M, et al. Adipokines expression and effects in oocyte maturation, fertilization and early embryo development: lessons from mammals and birds. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3581. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103581>
15. Елагин И.Б., Оразов М.Р., Семенов П.А. Патогенез нарушения фертильности у женщин с ожирением // *Трудный пациент*. — 2020. — Т. 18. — №1-2. — С. 36-43. [Elagin IB, Orazov MR, Semyonov PA. Pathogenesis of impaired fertility in obese women. *Difficult patient*. 2020;18(1-2):36-43. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10007>
16. Alam Q, Alam MZ, Mushtaq G, et al. Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines. *Curr Pharm Des*. 2016;22(5):541-548. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612822666151125000300>
17. Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;16(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0366-6>
18. Nikanfar S, Oghbaei H, Rastgar Rezaei Y, et al. Role of adipokines in the ovarian function: Oogenesis and steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;209(6):105852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105852>
19. Bilbao MG, Di Yorio MP, Galarza RA, et al. Regulation of the ovarian oxidative status by leptin during the ovulatory process in rats. *Reproduction*. 2015;149(4):357-366. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-14-0536>
20. Cheng L, Shi H, Jin Y, et al. Adiponectin deficiency leads to female subfertility and ovarian dysfunctions in mice. *Endocrinology*. 2016;157(12):4875-4887. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-2080>
21. Merhi Z, Bazzi AA, Bonney EA, Buyuk E. Role of adiponectin in ovarian follicular development and ovarian reserve. *Biomed Rep*. 2019;1(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.3892/br.2019.1213>
22. Chappaz E, Albornoz MS, Campos D, et al. Adiponectin enhances in vitro development of swine embryos. *Domest Anim Endocrinol*. 2008;35(2):198-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2008.05.007>
23. Gomes ET, Costa JAS, Silva DMF, et al. Effects of adiponectin during in vitro maturation of goat oocytes: MEK 1/2 pathway and gene expression pattern. *Reprod Domest Anim*. 2018;53(6):1323-1329. doi: <https://doi.org/10.1111/rda.13251>
24. Ledoux S, Campos DB, Lopes FL, et al. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology*. 2006;147(11):5178-5186. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0679>
25. Comim FV, Gutierrez K, Bridi A, et al. Effects of adiponectin including reduction of androstenedione secretion and ovarian oxidative stress parameters in vivo. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154453. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154453>
26. Smolinska N, Szeszko K, Dobrzyn K, et al. Transcriptomic Analysis of Porcine Endometrium during Implantation after In Vitro Stimulation by Adiponeurin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1335. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061335>
27. Lin K, Sun X, Wang X, et al. Circulating adipokine levels in nonobese women with polycystic ovary syndrome and in nonobese control women: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:537809. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.537809>
28. Веджижева Э.Р., Успенская Ю.Б., Гитель Е.П., Кузнецова И.В. Влияние ожирения и дислипидемии на выработку грелина и лептина у женщин репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2017;19(2):29-33. [Vedzizheva ER, Uspenskaya YuB, Gitel EP, Kuznetsova IV. The influence of obesity and dyslipidemia on ghrelin production in women of reproductive age. *Gynecology*. 2017; 19 (2): 29–33 (In Russ.)].
29. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, et al. Adipokines change the balance of proliferation/apoptosis in the ovarian cells of human and domestic animals: A comparative review. *Anim Reprod Sci*. 2021;228:106737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2021.106737>
30. Balogh O, Kowalewski MP, Reichler IM. Leptin and leptin receptor gene expression in the canine corpus luteum during diestrus, pregnancy and after aglepristone-induced luteolysis. *Reprod Domest Anim*. 2012;47(S6):40-42. doi: <https://doi.org/10.1111/rda.12005>
31. Рыжов Ю.Р., Шпаковская А.О., Гзган А.М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях // *Проблемы репродукции*. — 2020. — Т. 26. — №2. — С. 53-61. [Ryzhov JR, Shpakov AO, Gzgzan AM. Leptin role in reproductive system regulation and its perspectives in assisted reproductive technologies. *Problemy Reproduktsii*. 2020;26(2):53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>
32. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Особенности содержания лептина у беременных с ожирением и их новорожденных // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2017. — Т. 2. — №3. — С. 21-27. [Karelina OB, Artyumuk NV. leptin serum level in women with obesity do not define leptin cord blood level in their newborns. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(3):21-27. (In Russ.)].
33. Reshma R, Mishra SR, Thakur N, et al. Modulatory role of leptin on ovarian functions in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Theriogenology*. 2016;86(7):1720-1739. doi: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.05.029>
34. Bernardi O, Estienne A, Reverchon M, et al. Adipokines in metabolic and reproductive functions in birds: An overview of current knowns and unknowns. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;534(2):111370. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111370>
35. Evans MC, Lord RA, Anderson GM. Multiple Leptin Signalling Pathways in the Control of Metabolism and Fertility: A Means to Different Ends? *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9210. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179210>
36. Peng Y, Yang H, Song J, et al. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(2):111370. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.845165>
37. Anifandis G, Koutselini E, Stefanidis I, et al. Serum and follicular fluid leptin levels are correlated with human embryo quality. *Reproduction*. 2005;130(6):917-921. doi: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00705>
38. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):13-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>
39. Castro NP, Euclides VV, Simões FA, et al. The Relationship between Maternal Plasma Leptin and Adiponectin Concentrations and Newborn Adiposity. *Nutrients*. 2017;9(3):182. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9030182>
40. Patenaude J, Lacerte G, Lacroix M, et al. Associations of Maternal Leptin with Neonatal Adiposity Differ according to Pregravid Weight. *Neonatology*. 2017;111(4):344-352. doi: <https://doi.org/10.1159/000454756>
41. Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, et al. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4431. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20184431>

42. Cabral A, López Soto EJ, Epelbaum J, Perelló M. Is Ghrelin Synthesized in the Central Nervous System? *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):638. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030638>
43. Uriarte M, De Francesco PN, Fernández G, et al. Circulating ghrelin crosses the blood-cerebrospinal fluid barrier via growth hormone secretagogue receptor dependent and independent mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;538(2):11449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.11449>
44. Chan JL, Bullen J, Lee JH, et al. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):335-343. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031412>
45. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(13):4679-4684. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0305930101>
46. Schalla MA, Stengel A. The Role of the Gastric Hormones Ghrelin and Nesfatin-1 in Reproduction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11059. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222011059>
47. Sominsky L, Goularte JF, Andrews ZB, Spencer SJ. Acylated Ghrelin Supports the Ovarian Transcriptome and Follicles in the Mouse: Implications for Fertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9(2):111449. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00815>
48. Jang H, Na Y, Hong K, et al. Synergistic effect of melatonin and ghrelin in preventing cisplatin-induced ovarian damage via regulation of FOXO3a phosphorylation and binding to the p27 Kip1 promoter in primordial follicles. *J Pineal Res*. 2017;63(3):e12432. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12432>
49. Kheradmand A, Roshangar L, Taati M, Sirotkin AV. Morphometrical and intracellular changes in rat ovaries following chronic administration of ghrelin. *Tissue Cell*. 2009;41(5):311-317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2009.01.002>
50. Luque EM, Carlini VP, Vincenti LM, et al. Effects of hexarelin (a ghrelin analogue) on fertilisation and the pre- and postnatal development of mice. *Reprod Fertil Dev*. 2010;22(6):926-938. doi: <https://doi.org/10.1071/RD09231>
51. Xu XL, Bai JH, Feng T, et al. N-octanoylated ghrelin peptide inhibits bovine oocyte meiotic resumption. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;263(3):7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.04.016>
52. Chouzouris TM, Dovolou E, Krania F, et al. Effects of ghrelin on activation of Akt1 and ERK1/2 pathways during in vitro maturation of bovine oocytes. *Zygote*. 2017;25(2):183-189. doi: <https://doi.org/10.1017/S096719941700003X>
53. Du C, Li H, Cao G, et al. Expression of the orexigenic peptide ghrelin and the type 1a growth hormone secretagogue receptor in sheep oocytes and pre-implantation embryos produced in vitro. *Reprod Domest Anim*. 2010;45(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01259.x>
54. Luque EM, Torres PJ, de Loredó N, et al. Role of ghrelin in fertilization, early embryo development, and implantation periods. *Reproduction*. 2014;148(2):159-167. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-14-0129>
55. Wang D, Yang Y, Song Y, et al. The Effect of Ghrelin on the Maturation of Sheep Oocytes and Early Embryonic Development In Vitro. *Animals (Basel)*. 2022;12(9):1158. doi: <https://doi.org/10.3390/ani12091158>
56. Li L, Ferin M, Sauer MV, Lobo RA. Serum and follicular fluid ghrelin levels negatively reflect human oocyte quality and in vitro embryo development. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1116-1120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.017>
57. Tanaka K, Minoura H, Isobe T, et al. Ghrelin Is Involved in the Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2335-2340. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021024>
58. Martin JR, Lieber SB, McGrath J, et al. Maternal ghrelin deficiency compromises reproduction in female progeny through altered uterine developmental programming. *Endocrinology*. 2011;152(5):2060-2066. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-1485>
59. Xu L, Shi Y, Gu J, et al. Association between ghrelin gene variations, body mass index, and waist-to-hip ratio in patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):144-148. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367024>
60. Schöfl C, Horn R, Schill T, et al. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4607-4610. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020505>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Беттихер Офелия Андреевна**, к.м.н. [**Ofelia A. Bettikher**, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д 2Б [address: 2B Akkuratova street, 197341, Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-1558>; Researcher ID: AAH-8832-2020; Scopus Author ID: 57190122861; eLibrary SPIN: 4398-3964; e-mail: ophelia.bettikher@gmail.com

Абдусаламова Альбина Исламовна [Albina I. Abdusalamova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3600-990X>; e-mail: abdu salamova.albina2016@gmail.com

Руденко Ксения Александровна, аспирант [Kseniia A. Rudenko, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-7938>; Researcher ID: ABC-1438-2021; eLibrary SPIN: 3534-4785; e-mail: xeni aruru@yandex.ru

Беляева Ольга Андреевна [Olga A. Belyaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6970-7085>; e-mail: belyaevaolga0138@gmail.com

Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н. [Aleksandr E. Neimark, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; Researcher ID: AAT-9752-2021; Scopus Author ID: 56651924200; eLibrary SPIN: 6554-3217; e-mail: sas_spb@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор [Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>; Researcher ID: AAI-1309-2020; Scopus Author ID: 55981393900; eLibrary SPIN: 5683-6741; e-mail: zazera@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Абдусаламова А.И., Беттихер О.А., Руденко К.А., Беляева О.А., Неймарк А.Е., Зазерская И.Е. Роль адипокинов и грелина в регуляции овариальной функции при ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 324-331. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12825>

TO CITE THIS ARTICLE:

Abdusalamova AI, Bettikher OA, Rudenko KA, Belyaeva OA, Neimark AE, Zazerskaya IE. Adipokines and Ghrelin Role in Regulation of Ovarian Function in Obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):324-331. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12825>

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИРИСИНА В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



© Ф.М. Радугин*, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ирисин (irisin) — это полипептидный гормон мышечной ткани (миокин), синтез и секреция которого увеличиваются на фоне физических нагрузок, играющий значимую роль в метаболизме жировой, мышечной и костной тканей. Известно, что ирисин способствует превращению белой жировой ткани в бурую. Экспериментально доказано, что введение ирисина способствует увеличению костной массы и может быть использовано в профилактике остеопороза и мышечной атрофии. Существуют работы, указывающие на позитивный эффект ирисина в функционировании костной, жировой и мышечной тканей у человека. Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска остеопоротических переломов и развития специфической диабетической миопатии, на клеточном уровне схожей со старением мышечной ткани. Дополнительно СД 2-го типа ассоциирован с ожирением, что представляет интерес в изучении влияния ирисина на состояние костной, мышечной и жировой тканей и гомеостаз глюкозы у больных СД. Данный литературный обзор освещает биологические функции ирисина у здоровых людей и больных СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ирисин; сахарный диабет; мышечная ткань; костная ткань; жировая ткань.

METABOLIC PROPERTIES OF IRISIN IN HEALTH AND IN DIABETES MELLITUS

© Fyodor M. Radugin*, Natalia V. Timkina, Tatiana L. Karonova

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Irisin is a polypeptide hormone of muscle tissue (myokine), the synthesis and secretion of which increase against the background of physical exertion, which plays a significant role in the metabolism of fat, muscle and bone tissues. It is known that irisin promotes the transformation of white adipose tissue into brown adipose tissue. It has also been experimentally proven that the introduction of irisin contributed to an increase in bone mass and the prevention of osteoporosis and muscular atrophy. There are works indicating a positive effect of irisin in the functioning of bone, fat and muscle tissues in humans. Diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for osteoporotic fractures and the development of specific diabetic myopathy, at the cellular level similar to the aging of muscle tissue, and type 2 diabetes is also associated with the presence of obesity. Thus, it is of particular interest to study the effect of irisin on the state of bone, muscle and adipose tissues and glucose homeostasis in patients with diabetes. This literature review highlights the biological functions of irisin in healthy people and patients with DM.

KEYWORDS: irisin; diabetes mellitus; muscle tissue; bone tissue; adipose tissue.

ОТКРЫТИЕ, БИОСИНТЕЗ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИРИСИНА

В последние несколько десятилетий высокая распространенность ожирения и ассоциированных с ним состояний, таких как метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД2), являются вызовом для ученых и практикующих врачей во всем мире. Изучение физиологии жировой ткани (ЖТ) является одним из ключевых звеньев в поиске новых подходов к лечению ожирения и сохранению метаболического здоровья. В ходе изучения рецепторов ЖТ и их лигандов в 2012 г. P. Boström и соавт. был обнаружен полипептидный гормон, синтезируемый скелетной мышечной тканью, впоследствии названный ирисин (irisin) (рис. 1) [1].

Синтез ирисина регулируется ко-активатором рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-гамма 1-альфа (peroxisome proliferator-activated

receptors-γ coactivator-1 α, PPARγ coactivator-1 α, PGC1α). PGC1α стимулирует экспрессию нескольких генов, в том числе гена фибронектин тип III домен-содержащего протеина (FNDC5, fibronectin type III domain-containing protein 5 gene) [2]. У человека локус гена FNDC5 располагается на 1-й хромосоме и кодирует одноименный мембранный гликопротеин I типа, состоящий из 212 аминокислот [2]. Гликопротеин FNDC5 имеет стабильную последовательность аминокислот и идентичен у человека и грызунов. Он состоит из нескольких частей: сигнальный пептид, фибронектиновый домен, связывающий домен, трансмембранный сегмент и внутриклеточный сегмент [2]. В дальнейшем FNDC5 подвергается протеолизу, благодаря которому от него отщепляются фибронектиновый домен и часть связывающего домена, образующие ирисин, состоящий из 112 аминокислот и названный в честь древнегреческой богини-вестницы Ириды [1, 2]. Помимо скелетной мышечной ткани, ирисин синтезируется в других

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



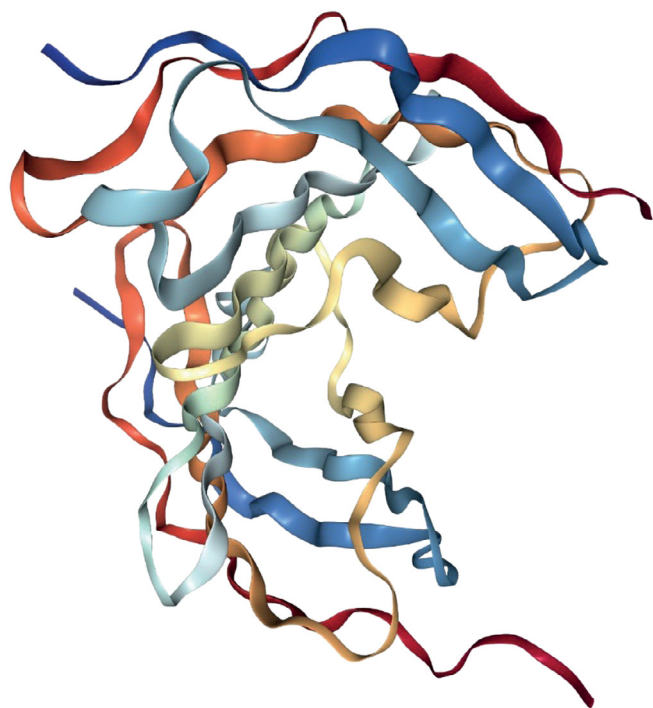


Рисунок 1. 3D-модель протеина FNDC5, являющегося предшественником ирисина (авторство Schumacher M.A., Ohashi T., Shah R.S., Chinnam N., Erickson H. <https://www.sinobiological.com/resource/irisin-fndc5/proteins>).

Figure 1. 3D model of the FNDC5 protein, which is a precursor of irisin (by Schumacher, M.A., Ohashi, T., Shah, R.S., Chinnam, N., Erickson, H., <https://www.sinobiological.com/resource/irisin-fndc5/proteins>).

органах, содержащих мышечные ткани, — в сердце, языке и прямой кишке, а также в подкожной белой ЖТ и, в меньшей степени, в висцеральной белой ЖТ [3].

Известно, что секреция ирисина увеличивается особенно на фоне высокоинтенсивной физической нагрузки [4]: так, активация PGC1 α в ответ на физическую нагрузку увеличивает уровень FNDC5 и усиливает его протеолиз в скелетной мускулатуре (рис. 2) [1]. Секретируемый домен FNDC5 — ирисин предположительно является основным звеном «браунинга» (побурения) белой ЖТ, то есть превращения ее в бурую ЖТ. Белая ЖТ характеризуется наличием липидных клеток, содержащих в себе большие липидные капли, и отвечает за сохранение энергии, в то время как клетки бурой ЖТ богаты митохондриями, содержат множество мелких липидных капелек и отвечают за термогенез [5]. Бурая ЖТ специфически экспрессирует разобщающий белок 1 (uncoupling protein 1, UCP1), приводящий к расщеплению и рассеиванию энергии из митохондрий в виде тепла при клеточном дыхании вместо образования аденозинтрифосфата [5]. Сам процесс «браунинга» описывается как приобретение белой ЖТ морфологических свойств бурой ЖТ и увеличение экспрессии UCP1 [5]. Побурение ЖТ рассматривается как потенциально позитивный терапевтический процесс в лечении ожирения и с ним ассоциированных осложнений [6]. После секреции из мышечной ткани ирисин стимулирует секрецию UCP1 в адипоцитах, вызывая побурение белой ЖТ через p38 митоген-активируемую протеинкиназу (МАПК) и киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (extracellular-signal regulated kinase, ERK) [7]. У людей ирисин предположительно

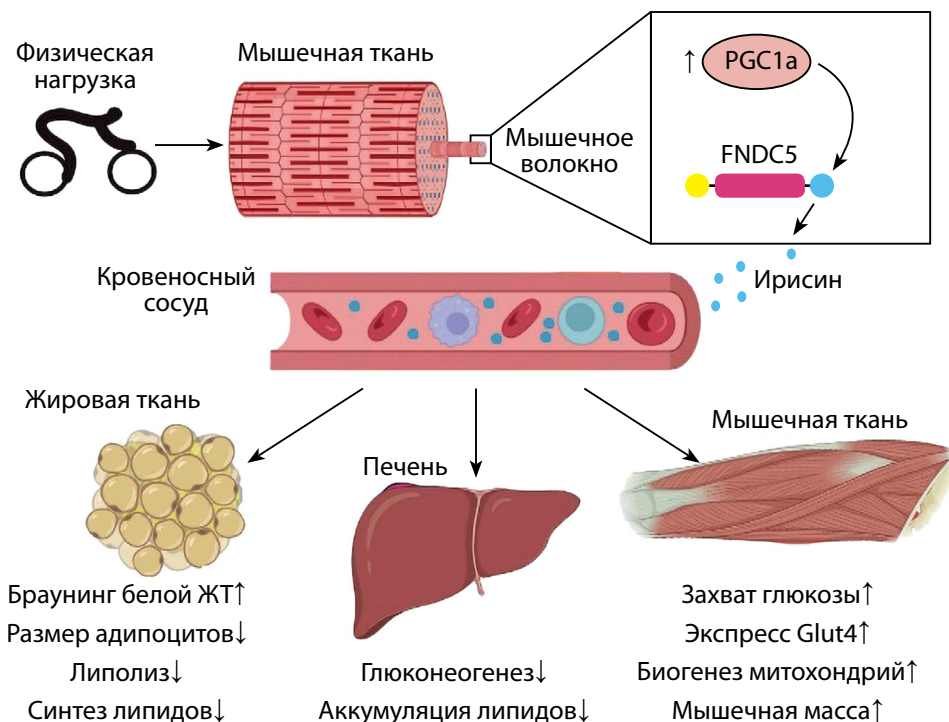


Рисунок 2. Внекостные эффекты ирисина (по материалам Ma C, Ding H, Deng Y, Liu H, Xiong X, Yang Y. Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise. *Front Physiol.* 2021;12:620608. Published 2021 Feb 1. doi:10.3389/fphys.2021.620608 с изменениями и дополнениями). PGC1 α — ко-активатор рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-гамма 1-альфа, FNDC5 — фибронектин тип III домен-содержащий протеин.

Figure 2. Extraskelatal effects of irisin (adapted from Ma C, Ding H, Deng Y, Liu H, Xiong X, Yang Y. Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise. *Front Physiol.* 2021;12: 620608. Published 2021 Feb 1. doi:10.3389/fphys.2021.620608 with changes and additions). PGC1 α is a co-activator of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma 1-alpha, FNDC5 is fibronectin type III domain-containing protein.

индуцирует «браунинг» в специфических типах адипоцитов и жировых депо [8]. Так, установлено, что преадипоциты подкожной ЖТ у людей, получавших терапию ирисинном, хуже дифференцировались в зрелые адипоциты, в то время как экспрессия генов и белков, ассоциированных с «браунингом» (UCP1, PPAR γ , PRDM16 (PR domain containing 16, PR домен-содержащий протеин 16)) оставалась неизменной или даже была снижена [9]. Результаты лишь одного из проведенных исследований показали незначительное повышение экспрессии гена UCP1 в абдоминальной подкожной белой ЖТ у лиц с ожирением после длительных физических нагрузок [10], что подтверждает низкую экспрессию UCP1 в абдоминальной белой ЖТ [11, 12].

Дополнительно показано, что ирисин не влияет на экспрессию «браунинг»-ассоциированных генов и в периренальной ЖТ, для которой характерна повышенная экспрессия UCP1 и которая по своей сути является бурой ЖТ [13]. В то же время результаты исследований показали, что физические нагрузки не влияют или усиливают незначительно процесс побурения классической бурой ЖТ [14, 15].

На сегодняшний день имеются данные о том, что стимулированная секреция ирисина может оказывать аутокринный эффект на мышечную ткань [16]. Это подтверждают данные *in vitro*, которые демонстрируют усиление экспрессии специфических митохондриальных транскрипционных факторов в ответ на введение ирисина в мышечные трубочки, таких как PGC1 α , ядерный респираторный фактор 1 и митохондриальный транскрипционный фактор A [17]. Как известно, эти факторы ассоциированы с увеличением числа митохондрий и потреблением миоцитами кислорода. Данные об увеличении концентрации мРНК FNDC5 и синте-

зе ирисина в ходе миогенной дифференцировки миоцитов *in vitro* подтверждают гипотезу о миогенном потенциале данного гормона [9]. Более того, оказалось, что миоциты человека после введения γ -ирисина экспрессируют высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1-го типа и низкий уровень миостатина, количество которых модулировалось через ERK-зависимый путь [9].

Ирисин и миостатин синтезируются в мышечной ткани, а их секреция регулируется физической активностью [4, 18]. Известно, что миостатин негативно влияет на массу мышечной ткани [19]. В ходе эксперимента с высокой механической нагрузкой у мышей выявлено, что только скелетные мышцы, подвергшиеся воздействию нагрузки, увеличили свою массу по сравнению с остальными мышцами всего тела, в то время как ожидалось, что вызванное физическими упражнениями снижение уровня миостатина в кровотоке должно позитивно влиять на мышечную массу во всем теле [20]. Эти результаты позволили предположить существование другого, неидентифицированного растворимого фактора, синтезируемого скелетными мышцами во время и после тренировки и ответственного за положительное влияние на рост мышц в ответ на физическую нагрузку [21]. Таким фактором, как было показано позже, и оказался ирисин.

ИРИСИН И КОСТНЫЙ ОБМЕН

Влияния ирисина на костную ткань довольно мало численны (рис. 3). Так, известно, что под действием физических нагрузок увеличивается минеральная плотность кости (МПК) и они рекомендованы для оптимального набора пика костной массы и поддержания нормальной МПК

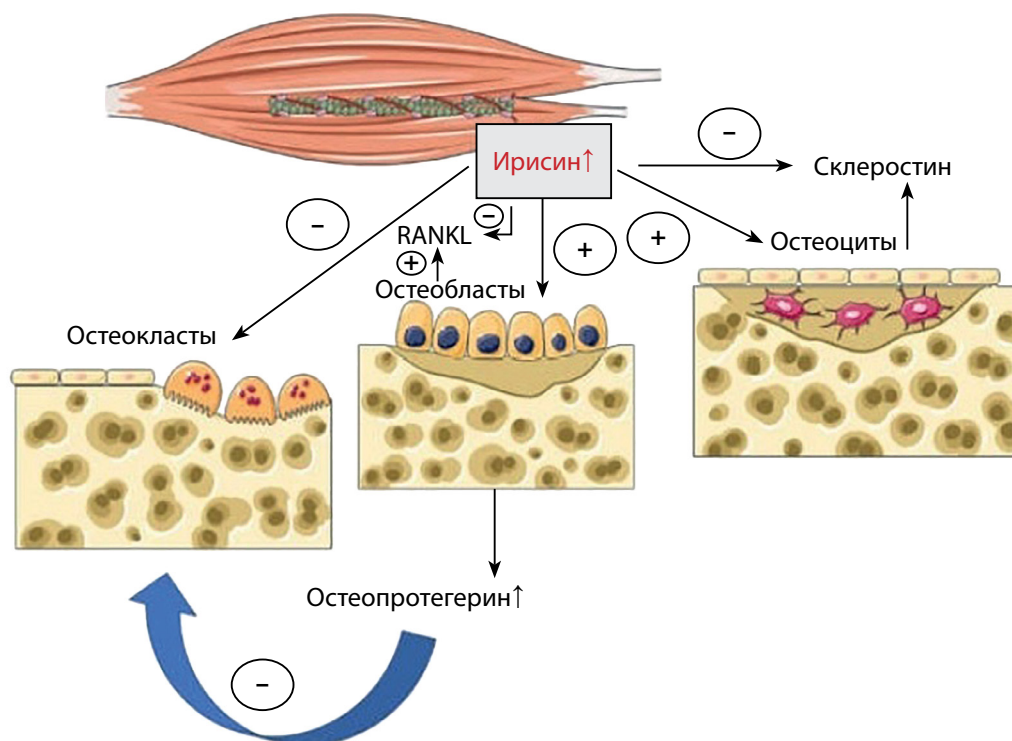


Рисунок 3. Влияние ирисина на костную ткань (по материалам Zerlotin R, Oranger A, Pignataro P, et al. Irisin and Secondary Osteoporosis in Humans. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):690. Published 2022 Jan 8. doi: 10.3390/ijms23020690 с изменениями и дополнениями). RANKL — лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-би.

Figure 3. Effect of irisin on bone tissue (adapted from Zerlotin R, Oranger A, Pignataro P, et al. Irisin and Secondary Osteoporosis in Humans. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):690. Published 2022 Jan 8. doi: 10.3390/ijms23020690 with changes and additions). RANKL is a nuclear factor kappa-bi activator receptor ligand.

у здоровых людей [22]. Некоторые исследования продемонстрировали участие ирисина в костном метаболизме [23, 24] и предотвращении апоптоза остеоцитов [23]. Дополнительно физические нагрузки усиливали секрецию белка Wnt (англ. Wingless), участвующего в дифференцировке остеоцитов [25]. В то же время клетки, нокаутированные по гену *FNDC5*, имели низкий уровень Wnt, что приводило к дальнейшей невозможности дифференцировки остеобластов и, как следствие, к невозможности формирования новых остеоцитов, без чего не происходит регенерация костной ткани [26]. Остеобласты представляют собой потенциальную мишень для ирисина, так как их пролиферация и дифференцировка стимулируются этим миокином через транскрипционный фактор 2, связанный с низкорослостью (run-related transcription factor-2, Runx2), и цинк-содержащий транскрипционный фактор остеорикс [16, 27], p38 MAPK и ERK [28], а также может проходить через AMPK-α сигналинг (AMP-активируемая протеинкиназа) [29]. По данным D. Zhang и соавт., усиление аэробного гликолиза под действием ирисина приводит к пролиферации остеобластов [30]. Также продемонстрировано, что апоптоз остеобластов подавляется ирисинем через ядерный фактор 2, родственной эритроидному фактору 2 (Nrf2), ингибирующий белок 3, содержащий пириновый домен (NLRP3), являющийся основным компонентом NLRP3 инфламмасом, способствующим развитию постменопаузального остеопороза [31]. Недавно получены данные о том, что ирисин снижает уровень маркера старения клеток p21, что приводит к усилению остеобластогенеза и поддержанию активности остеобластов [32]. Известно, что остеокластогенез, в свою очередь, ингибируется ирисинем, и ключевым фактором в данном процессе является супрессия лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-би (RANKL) под влиянием ирисина [27, 33]. Данное предположение подтверждается высокой экспрессией RANKL у нокаутированных по гену *FNDC5* мышей и увеличением количества остеокластов, уменьшением прочности кости и снижением костной массы [34]. Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие об одновременном стимулирующем эффекте ирисина на остеокластогенез и резорбцию костной ткани *in vitro* и *in vivo* [35], что указывает на его важную контррегулирующую роль в костном ремоделировании.

Дополнительно установлено, что у людей уровень ирисина обратно коррелирует с уровнем склеростина [36], а у женщин в постменопаузе концентрация ирисина негативно ассоциирована с низкотравматическими переломами позвоночника [37, 38]. Вместе с тем ирисин положительно коррелировал с МПК и прочностью кости у атлетов [39] и футболистов [40], а также у здоровых детей [41]. Все эти данные позволяют рассматривать ирисин как важный фактор нормального функционирования организма человека.

ИРИСИН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Как известно, СД является независимым фактором риска остеопоротических переломов [42]. Вне зависимости от типа СД и показателя МПК качество кости у больных СД снижено [43]. Дополнительным фактором, негативно влияющим на риск переломов при СД, может по праву считаться и диабетическая миопатия, представляющая митохондриальную дисфункцию, аналогичную старению мышечной

ткани [44]. При СД 2-го типа, в большинстве случаев ассоциированном с ожирением, отмечается снижение количества мышечной массы, получившее название саркопенического ожирения [45]. Нарушение функционирования костной и мышечной ткани при СД некоторые авторы ассоциируют в том числе и с нарушением синтеза и сигналинга ирисина [46]. Имеется ряд работ, оценивающих уровень ирисина у больных СД в детском и взрослом возрасте и ассоциацию с контролем углеводного обмена. Так, по данным M. Faienza и соавт., у детей с СД 1-го типа уровень ирисина был выше при хорошем контроле гликемии и негативно коррелировал с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и длительностью СД [47]. Авторы отметили более высокие значения ирисина у детей с СД 1-го типа на фоне непрерывной подкожной инфузии инсулина в сравнении с пациентами, получавшими инсулин в базис-болюсном режиме [47]. Схожие данные были получены и другими авторами [48]. Вместе с тем существуют и противоположные результаты, указывающие на повышенный уровень ирисина у больных с длительным течением СД 1-го типа, в частности у женщин [49]. Так, у 79 взрослых больных с СД 1-го типа уровень ирисина позитивно коррелировал с HbA_{1c} и уровнем антител к глутаматдекарбоксилазе [50]. По данным метаанализа, опубликованного в Китае, у пациентов с СД 1-го типа уровень ирисина был аналогичен таковому у лиц без диабета, в то время как его значения у больных СД 2-го типа и гестационным диабетом были более низкими [51]. Эти данные аналогичны результатам метаанализа семи исследований, проведенных у больных СД 2-го типа [52], и 22 исследований у женщин с гестационным диабетом [53]. Как оказалось, у таких пациентов низкий уровень ирисина был связан с наличием ожирения [54, 55]. Единичные работы демонстрируют взаимосвязь между уровнем ирисина и состоянием костной ткани у больных СД. Так, у детей с СД 1-го типа повышенный уровень ирисина был ассоциирован с хорошим качеством костной ткани и положительно коррелировал с показателем Z-критерия при оценке МПК и уровнем остеокальцина [47]. По данным X. Wang и соавт., уровень ирисина у больных с впервые выявленным СД 2 типа был ниже у лиц с остеопорозом и негативно коррелировал с бета-С-терминальным телопептидом коллагена I типа (β-CTX) [56].

Помимо вышеописанных положительных эффектов влияния ирисина на мышечную и костную ткань, имеются данные о том, что ирисин ингибирует глюконеогенез в печени и стимулирует печеночный гликогенолиз [57], а также индуцирует синтез глюкозного транспортера 4 типа (GLUT4) в зрелых адипоцитах, стимуляцию гликолиза в подкожной ЖТ и захват глюкозы мышечной тканью [46]. Таким образом, представляется интересным использование терапевтического потенциала ирисина и нахождение агентов, стимулирующих его секрецию, для применения у больных СД.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИРИСИНА

На сегодняшний день предлагаются некоторые лекарственные агенты-кандидаты на роль стимуляторов секреции ирисина. В частности, показано, что применение ретиноевой кислоты (РК) повышает экспрессию *FNDC5* в дифференцированных C2C12 миоцитах [58]. РК относится к натуральным лигандам ретиноидного

X-рецептора (PXR), который представляет собой лиганд-активируемый транскрипционный фактор, связывающийся с РК-чувствительными элементами (retinoic acid-responsive elements, RARE) в регуляторной последовательности генов, как зависимых, так и не зависимых от PGC1 α [59]. Другим вариантом стимуляции секреции FNDC5 является использование морфогенетических протеинов кости, то есть белков, входящих в состав суперсемейства трансформирующих факторов роста: морфогенетический протеин кости-7 стимулирует синтез белка PRDM16, который, в свою очередь, стимулирует синтез PGC1 α [60]. Также рассматривается использование флавоноида лютеолина, стимулирующего экспрессию генов PGC1 α , PPR γ , а также других, чьи эффекты регулируются сигнальной системой АМПК/PGC1 α [61].

Еще одним потенциальным веществом для стимуляции секреции ирисина является аминокислота цитруллин. Лечение цитруллином мышей без ожирения и мышей с ожирением, вызванным диетой, повышало регуляцию PPAR- α и PGC1- α в белой ЖТ, что приводило к повышенному термогенезу, сопровождаемому снижением жировой массы тела [62]. Имеются данные о влиянии полифенола ресвератрола, содержащегося в ягодах и винограде. In vitro ресвератрол увеличивал экспрессию генов и белков PRDM16 и PGC1- α в адипоцитах [63].

Определенный интерес представляет изучение влияния витамина D и витамина K2 на синтез ирисина через усиление мышечной силы. Витамин D, также известный как колекальциферол, представляет собой жирорастворимый витамин, получаемый с пищей, с витаминизированными продуктами и синтезирующийся в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Проходя последовательные этапы гидроксирования в печени и почках, витамин D превращается в активный метаболит — кальцитриол (1,25(OH)D3), который играет важную роль в кальций-фосфорном гомеостазе, развитии костной ткани и поддержании ее здоровья [64]. Витамин K₂ (менахинон) — это витамин K₁ (филлохинон), получаемый из пищи: он содержится в ферментированных сырах, говяжьей печени, сливочном масле, а также синтезируется из метаболитов бактерий вида *E. coli* и *Bacteroides fragilis*, являющихся представителями нормофлоры тонкой кишки человека и многих животных [65, 66]. Витамин K представляет собой кофермент для витамин K-зависимой гамма-глутаматкарбоксилазы, осуществляющей посттрансляционное карбоксилирование глутаминовой кислоты в полипептидных цепях ряда белков, в частности, остеокальцина (OC), биологические функции которого исследуются до сих пор и представляют определенный интерес с позиции изучения костной и мышечной ткани, а также его роли в профилактике заболеваний данных тканей [67, 68]. Имеются доказательства, что витамин D непосредственно увеличивает мышечную силу за счет повышения уровня интрамиоцеллярных рецепторов витамина D в мышечных волокнах II типа [69], а витамин K2 увеличивает мышечную массу за счет увеличения уровня карбоксилированного остеокальцина (сOC) [70, 71]. Потенциально увеличение мышечной массы и силы будет способствовать повышению экспрессии гена FNDC5, синтезу одноименного протеина и повышению синтеза и секреции ирисина, что следу-

ет из более ранних экспериментальных исследований, оценивающих влияние PGC1 α на мышечную ткань [72]. Вместе с тем клинические исследования в этой области малочисленны, что объясняет интерес к их проведению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, влияние ирисина на костную и мышечную ткани хоть и известно, но требует дальнейшего изучения, особенно при СД. Миопатии при СД и нарушениям костного ремоделирования обычно уделяется не так много внимания, как нейропатии, ангиопатии и другим осложнениям, при высокой медицинской и социальной значимости обсуждаемых метаболических нарушений. Рассмотренные в настоящем обзоре работы, связанные с изучением метаболических свойств ирисина, затрагивают в основном экспериментальные работы или клинические исследования, проведенные на здоровых добровольцах. Крупные работы среди больных СД касаются, как правило, нестимулированных значений ирисина крови. Существует достаточно ограниченное количество работ, оценивающих ассоциацию уровня ирисина в крови больных СД с такими факторами, как гликемический контроль и наличие хронических осложнений диабета. Расширение знаний о влиянии ирисина на ЖТ, а также метаболизм глюкозы в печени и мышцах может быть важной теоретической основой для дальнейших терапевтических разработок в лечении и контроле СД 2-го типа и его осложнений. Применение ирисина у больных диабетом в качестве агента с множественными метаболическими эффектами хоть и требует дальнейшего изучения, но имеет под собой экспериментальное обоснование. Аналогично применению экзогенного ирисина определенный потенциал имеют и вещества, стимулирующие синтез эндогенного ирисина. Анализ литературы показал, что существует ряд таких веществ, которые в настоящий момент доступны не только для исследователей, но и для клиницистов. Однако на настоящий момент существуют единичные работы, оценивающие влияние стимуляции секреции ирисина или его введение извне на СД и развитие его осложнений. Таким образом, имеется довольно большой научный потенциал изучения терапевтического потенциала ирисина и его секретаргогов. В настоящее же время целесообразно доносить до пациентов с СД в доступной форме информацию, основанную на современных научных знаниях, о положительном влиянии немедикаментозной терапии (физических нагрузок и лечебной физкультуры) на течение СД и профилактику различных патологических состояний, ассоциированных с ним.

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. Радугин Ф.М. — анализ данных, написание статьи; Тимкина Н.В. — анализ данных, написание статьи; Каронова Т.Л. — анализ данных, написание статьи, внесение 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.

Рисунки (авторские права). Все материалы, размещенные на сайте <https://www.sinobiological.com>, а также в журналах *Frontiers Physiology* и *International Journal of Molecular Sciences*, процитированы из открытых источников и распространяются на условиях лицензии Creative Commons

Attribution 4.0 International (CC BY 4.0), позволяющих свободно делиться (копировать и распространять материал на любом носителе и в любом формате) и адаптировать (видоизменять и создавать новое, опираясь на этот материал) при условии выполнения атрибуции (указание соответствующего авторства, предоставление ссылки на лицензию, обозначение изменений) любым разумным способом. Ссылка на лицензию — <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-468. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Maak S, Norheim F, Drevon CA, Erickson HP. Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin. *Endocr Rev*. 2021;42(4):436-456. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab003>
- Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. 2013;8(4):e60563. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>
- Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015;64(9):1042-1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.010>
- Abdullahi A, Jeschke MG. White Adipose Tissue Browning: A Double-edged Sword. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(8):542-552. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.06.006>
- Li H, Wang F, Yang M, et al. The Effect of Irisin as a Metabolic Regulator and Its Therapeutic Potential for Obesity. *Int J Endocrinol*. 2021;2021(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6572342>
- Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014;63(2):514-525. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1106>
- Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans?. *J Endocrinol*. 2014;222(1):R25-R38. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0189>
- Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1538-1544. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.42>
- Otero-Díaz B, Rodríguez-Flores M, Sánchez-Muñoz V, et al. Exercise Induces White Adipose Tissue Browning Across the Weight Spectrum in Humans. *Front Physiol*. 2018;9(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01781>
- Bettini S, Favaretto F, Compagnin C, et al. Resting Energy Expenditure, Insulin Resistance and UCP1 Expression in Human Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue of Patients With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00548>
- Lim J, Park HS, Kim J, et al. Depot-specific UCP1 expression in human white adipose tissue and its association with obesity-related markers. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(3):697-706. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0528-4>
- Zhang Y, Xie C, Wang H, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;311(2):E530-E541. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00094.2016>
- Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*. 2014;281(3):739-749. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.12619>
- Tsiloulis T, Carey AL, Bayliss J, et al. No evidence of white adipocyte browning after endurance exercise training in obese men. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):721-727. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.295>
- Colaïanni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(42):E5763]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(39):12157-12162. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112>
- Vaughan RA, Gannon NP, Mermier CM, Conn CA. Irisin, a unique non-inflammatory myokine in stimulating skeletal muscle metabolism. *J Physiol Biochem*. 2015;71(4):679-689. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0433-9>
- MacKenzie MG, Hamilton DL, Pepin M, et al. Inhibition of myostatin signaling through Notch activation following acute resistance exercise. *PLoS One*. 2013;8(7):e68743. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068743>
- Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(1):56-63.
- Wong TS, Booth FW. Skeletal muscle enlargement with weight-lifting exercise by rats. *J Appl Physiol*. 1988;65(2):950-954. doi: <https://doi.org/10.1152/jappl.1988.65.2.950>
- Colaïanni G, Cinti S, Colucci S, Grano M. Irisin and musculoskeletal health. *Ann NY Acad Sci*. 2017;1402(1):5-9. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13345>
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Storlino G, Colaïanni G, Sanesi L, et al. Irisin Prevents Disuse-Induced Osteocyte Apoptosis. *J Bone Miner Res*. 2020;35(4):766-775. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3944>
- Kim J-H, Kim D-Y. Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women. *Exp Gerontol*. 2018;104(2):60-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.01.024>
- Tu X, Rhee Y, Condon KW, et al. Sost downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading. *Bone*. 2012;50(1):209-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.025>
- Ma EB, Sahar NE, Jeong M, Huh JY. Irisin Exerts Inhibitory Effect on Adipogenesis Through Regulation of Wnt Signaling. *Front Physiol*. 2019;10(2):60-65. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01085>
- Zhang J, Valverde P, Zhu X, et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Res*. 2017;5(1):16056. doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.56>
- Qiao X, Nie Y, Ma Y, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016;6(1):18732. doi: <https://doi.org/10.1038/srep18732>
- Ye W, Wang J, Lin D, Ding Z. The immunomodulatory role of irisin on osteogenesis via AMPK-mediated macrophage polarization. *Int J Biol Macromol*. 2020;146(1):25-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.028>
- Zhang D, Bae C, Lee J, et al. The bone anabolic effects of irisin are through preferential stimulation of aerobic glycolysis. *Bone*. 2018;114(1):150-160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.013>
- Xu L, Shen L, Yu X, et al. Effects of irisin on osteoblast apoptosis and osteoporosis in postmenopausal osteoporosis rats through upregulating Nrf2 and inhibiting NLRP3 inflammasome. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1084-1090. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8313>
- Colaïanni G, Errede M, Sanesi L, et al. Irisin Correlates Positively With BMD in a Cohort of Older Adult Patients and Downregulates the Senescent Marker p21 in Osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2021;36(2):305-314. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4192>
- Kawao N, Moritake A, Tatsumi K, Kaji H. Roles of Irisin in the Linkage from Muscle to Bone During Mechanical Unloading in Mice. *Calcif Tissue Int*. 2018;103(1):24-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0387-3>
- Luo Y, Qiao X, Ma Y, et al. Disordered metabolism in mice lacking irisin. *Sci Rep*. 2020;10(1):17368. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74588-7>

35. Estell EG, Le PT, Vegting Y, et al. Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo. *Elife*. 2020;9(1):17368. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.58172>
36. Klangjareonchai T, Nimitphong H, Saetung S, et al. Circulating Sclerostin and Irisin Are Related and Interact with Gender to Influence Adiposity in Adults with Prediabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/261545>
37. Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, et al. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):615-619. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12672>
38. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1633-1642. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2673-x>
39. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS One*. 2014;9(6):e100218. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100218>
40. Colaianni G, Notarnicola A, Sanesi L, et al. Irisin levels correlate with bone mineral density in soccer players. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(4):21-28.
41. Colaianni G, Faienza MF, Sanesi L, et al. Irisin serum levels are positively correlated with bone mineral status in a population of healthy children. *Pediatr Res*. 2019;85(4):484-488. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0278-y>
42. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1721-1736. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4532-7>
43. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B, et al. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(3):67-74. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X16687480>
44. Monaco CMF, Gingrich MA, Hawke TJ. Considering Type 1 Diabetes as a Form of Accelerated Muscle Aging. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):98-107. doi: <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000184>
45. Maliszewska K, Adamska-Patruno E, Krętownski A. The interplay between muscle mass decline, obesity, and type 2 diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(11):809-816. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.15025>
46. Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;141:10-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.046>
47. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324-337. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
48. Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*. 2014;56:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.003>
49. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(9):1172-1176. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12731>
50. Ates I, Arıkan MF, Erdogan K, et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul*. 2017;51(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0001>
51. Du XL, Jiang WX, Lv ZT. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2016;48(10):644-652. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-108730>
52. Zhang C, Ding Z, Lv G, et al. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12256>
53. Cui L, Qiao T, Xu F, et al. Circulating irisin levels of prenatal and postnatal patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2020;126:154924. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154924>
54. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014;592(5):1091-1107. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.264655>
55. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-E778. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>
56. Wang X, Hu T, Ruan Y, et al. The Association of Serum Irisin with Bone Mineral Density and Turnover Markers in New-Onset Type 2 Diabetic Patients. Merlotti D, ed. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/7808393>
57. Yang L, Zhi S, Yang G, et al. Molecular identification of FNDC5 and effect of irisin on the glucose metabolism in common carp (*Cyprinus carpio* L.). Merlotti D, ed. *Gen Comp Endocrinol*. 2021;301:113647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcgen.2020.113647>
58. Amengual J, Garcia-Carrizo FJ, Arreguin A, et al. Retinoic Acid Increases Fatty Acid Oxidation and Irisin Expression in Skeletal Muscle Cells and Impacts Irisin In Vivo. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(1):187-202. doi: <https://doi.org/10.1159/000488422>
59. le Maire A, Alvarez S, Shankaranarayanan P, et al. Retinoid receptors and therapeutic applications of RAR/RXR modulators. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(6):505-527. doi: <https://doi.org/10.2174/156802612799436687>
60. Richard D, Carpentier AC, Doré G, et al. Determinants of brown adipocyte development and thermogenesis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(S2):S59-S66. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.241>
61. Zhang X, Zhang QX, Wang X, et al. Dietary luteolin activates browning and thermogenesis in mice through an AMPK/PGC1 α pathway-mediated mechanism. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(12):1841-1849. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.108>
62. Joffin N, Jaubert AM, Bamba J, et al. Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats. *Adipocyte*. 2015;4(2):129-134. doi: <https://doi.org/10.4161/21623945.2014.989748>
63. Wang S, Liang X, Yang Q, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(6):967-976. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.23>
64. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. *Metabolism*. 2019;98:112-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.06.010>
65. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):213-218. doi: <https://doi.org/10.1159/000343108>
66. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гарасько Е.В., и др. Системный анализ взаимосвязей между метаболизмом витаминов микробиотой и выживанием позитивной микрофлоры ЖКТ // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2013. — №2. — С. 28-36. [Gromova OA, Torshin IYu, Garas'ko EV, et al. System analysis of the relationship between the metabolism of vitamins by micro-biota and the survival of the positive microflora of the digestive tract. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013;2:28-36 (In Russ.)].
67. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №2. — С. 11-18. [Pankratova YuB, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and extra osseous effects. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):11-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4818>
68. Li J, Zhang H, Yang C, et al. An overview of osteocalcin progress. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(4):367-379. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0734-7>
69. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. Merlotti D, ed. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:313-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.018>
70. De Toni L, Di Nisio A, Rocca MS, et al. Osteocalcin, a bone-derived hormone with important andrological implications. *Andrology*. 2017;5(4):664-670. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12359>
71. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochem Pharmacol*. 2017;132:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.02.001>
72. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-469. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07206>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Радугин Федор Михайлович**, аспирант [**Fyodor M. Radugin**, MD, postgraduate student]; Адрес: 194021, Россия, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 [address: Russia, 194021, Saint-Petersburg, 15 Parkhomenko Avenue]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3224-1573>; eLibrary SPIN: 7043-3620; e-mail: radugin.f.m@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatiana L. Karonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Тимкина Наталья Владимировна [Natalia V. Timkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Радугин Ф.М., Тимкина Н.В., Каронова Т.Л. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 332-339. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12899>

TO CITE THIS ARTICLE:

Radugin FM, Timkina NV, Karonova TL. Metabolic properties of irisin in health and in diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):332-339. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12899>

РОЛЬ СИСТЕМЫ АПЕЛИН/APJ В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНОГО ОБМЕНА



© Х.Р. Фаргиева*, Р.М. Гусейнова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, РФ

Водный баланс в организме достигается путем уравнивания почечных и непочечных потерь воды с соответствующим ее потреблением. Он находится под контролем как центральной нервной системы, которая интегрирует множество параметров водно-электролитного баланса в организме, в том числе индуцирует важные приспособительные поведенческие реакции, так и трех гормональных систем: вазопрессинергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой и апелинергической. Множество исследований посвящено регуляции водно-электролитного обмена. Однако до сих пор этот процесс остается достаточно сложным для понимания, тем более что со временем открывается все больше его регуляторов. Одним из них является гормон апелин — эндогенный лиганд к рецептору APJ. Как известно, рецептор интенсивно экспрессируется во многих органах, таких как головной мозг, сердце, печень и почки, легкие и оказывает разнонаправленные эффекты.

В данном обзоре литературы подробно обсуждаются основные характеристики и особенности регуляции вышеобозначенных систем применительно к водно-электролитному обмену, а также вопросы межсистемного взаимодействия и модулирования эффектов апелина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АДГ; вазопрессин; РААС; апелин; APJ; апелинергическая система; диурез.

THE ROLE OF THE APELIN/APJ SYSTEM IN WATER HOMEOSTASIS REGULATION

© Khava R. Fargieva*, Raisat M. Guseinova, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Water balance in the body is achieved by balancing renal and non-renal water losses with corresponding water intake. It is under the control of both the central nervous system, which integrates many parameters of water and electrolyte balance in the body, including inducing important adaptive behavioral responses, and three hormonal systems: vasopressinergic, renin-angiotensin-aldosterone and apelinergic. A lot of research is devoted to the regulation of water-electrolyte metabolism. However, this process is still quite difficult to understand, especially since more and more of its regulators are being discovered over time. One of them is the hormone apelin, an endogenous ligand for the APJ receptor. As is known, the receptor is highly expressed in many organs, such as the brain, heart, liver and kidneys, lungs, and has multidirectional effects. This literature review discusses the main characteristics and features of the regulation of these systems in relation to water-electrolyte metabolism, as well as issues of intersystem interaction and modulation of the effects of apelin.

KEYWORDS: ADH; vasopressin; RAAS; apelin; APJ; apelinergic system; diuresis.

ВВЕДЕНИЕ

Вода — начальный и конечный продукт множества биохимических реакций. Она служит растворителем, транспортным средством, теплоизолятором и охладителем. Вода присутствует в клетках в виде внутриклеточной жидкости и окружает клетки внеклеточно, через лимфатическую систему и поток крови способствует движению питательных веществ, гормонов, кислорода и антител. Водный баланс в организме достигается путем уравнивания почечных и непочечных потерь воды с соответствующим ее потреблением. Центральная нервная система (ЦНС) интегрирует множество параметров водно-электролитного баланса в организме, в том числе индуцирует важные приспособительные поведенческие реакции. Так, при увеличении концентрации электролитов и гиповолемии появляется чувство жажды, а при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК) оно уменьшается [1]. Мно-

жество исследований посвящено регуляции водно-электролитного обмена. Однако до сих пор этот процесс остается достаточно сложным для понимания, тем более что со временем открывается все больше его регуляторов. Одним из них является гормон апелин, эндокринное действие которого, как показывают исследования, на различных уровнях противоположно хорошо известным факторам поддержания этого обмена.

РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА

Вазопрессинергическая система

Вазопрессин (*син.* — антидиуретический гормон, АДГ) и окситоцин — это нонапептиды, состоящие из 6-аминокислотного кольца с цистеин-цистеиновым мостиком и 3-аминокислотного хвоста. У всех млекопитающих имеются аргинин-вазопрессин и окситоцин, за исключением свиней и некоторых других животных, у которых лизин

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



замещает аргинин в положении 8 вазопрессина. Именно поэтому в литературе часто встречается уточненное название у человека — аргинин-вазопрессин [2, 3]. Гены, отвечающие за выработку этих гормонов, находятся на 20-й хромосоме, но их транскрипция происходит в противоположных направлениях. Гормоны синтезируются как часть молекулы-предшественника, состоящей из нонапептида (АДГ или окситоцина) и гормонспецифичного нейрофизина, а также гликопептида [4]. Основным регулятором экскреции воды в почках и поддержания водно-электролитного баланса у человека является АДГ. Окситоцин выполняет эту функцию у различных видов живых организмов, а у человека ввиду структурной схожести также способен в больших концентрациях воздействовать на рецепторы к АДГ [5]. АДГ синтезируется в нейросекреторных клетках, крупноклеточных нейронах, расположенных в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и транспортируется по аксонам к задней доле гипофиза, где накапливается и поступает в системный кровоток. Секреция АДГ находится под влиянием широкого спектра раздражителей, которые могут иметь стимулирующие и тормозящие эффекты (табл. 1).

Физиологическая регуляция синтеза и секреции АДГ включает две системы: осмотическую и давление/ОЦК. Исторически считалось, что существует два гормона — АДГ и еще один вазопрессорный гормон. Можно утверждать, что это отдельные регуляторные системы на уровне рецепторов и конечных органов, ответственных за биологический ответ, так как рецепторы к вазопрессину 1 типа (V_{1a}) на кровеносных сосудах отличаются от V_2 -рецепторов на эпителии собирательной трубки почки [4].

У человека артериальное давление (АД) и ОЦК в значительной степени регулируются содержанием натрия в организме, которое находится под контролем ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Следовательно, патология нейрогипофиза в первую очередь выражается в отклонениях осмоляльности, вызванных потерей воды или избытком натрия, а в большинстве случаев их сочета-

нием с сравнительно большим вкладом недостатка воды. При небольшом снижении осмоляльности крови происходит параллельное снижение секреции АДГ, а при увеличении — соответствующая стимуляция секреции этого гормона. Регуляция же ОЦК и АД значительно сложнее. Она включает влияние на секрецию АДГ афферентных влияний от барорецепторов высокого давления дуги аорты и сонных артерий, барорецепторов низкого давления в предсердиях и легочной венозной системе, ингибирование и/или модификацию от других сопутствующих симпатических афферентаций в систему [6].

Предполагается, что барорецепторы и рецепторы объема подавляют секрецию АДГ в крупноклеточных нейронах и уменьшение этого тонического ингибирования приводит к высвобождению АДГ. Сосудосуживающее действие гормона, опосредованное V_{1a} на гладкомышечных клетках стенок сосудов, приводит к их сокращению. В результате повышается объемное давление и восстанавливается ослабление секреции АДГ. Сосудосуживающий эффект АДГ проявляется при высоких концентрациях гормона, поскольку сродство АДГ к V_2 -рецептору выше, чем к V_{1a} , при физиологической концентрации гормона в основном проявляется его антидиуретическое действие [7].

V_2 -рецепторы, демонстрирующие главный физиологический (антидиуретический) эффект гормона, находятся на базолатеральной мембране клеток собирательной трубки и дистальных канальцев почек и являются наиболее важными для АДГ. В отсутствие АДГ моча не концентрируется и может выделяться в количествах, превышающих 20 л в сутки. Стимуляция АДГ V_2 -рецепторов мембран клеток почечных канальцев приводит к аккумуляции в клетке циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и встраиванию в люминальную мембрану аквапорина-2 (AQP-2), который перемещается к апикальной мембране собирательных канальцев и встраивается в нее, образуя водные каналы и обеспечивая избирательную проницаемость мембран клеток для воды [4].

Таблица 1. Стимулирующие и тормозящие влияния на секрецию АДГ (ОЦК — объем циркулирующей крови, АД — артериальное давление) [60]

Table 1. Stimulating and inhibitory effects on ADH secretion (BCC — circulating blood volume, BP — blood pressure) [60]

Стимулирующие	Тормозящие
Жажда	Алкоголь
Тошнота	Норадреналин
Физические нагрузки	Холод
Гипогликемия	Глюкокортикоиды
Уменьшение ОЦК	Увеличение ОЦК
Снижение АД	Повышение АД
Стресс	Предсердный натрийуретический гормон
Гиперосмоляльность	Гипоосмоляльность
Инсулин	Флуфеназин
Гистамин	Галоперидол
Брадикинин	Дипразин
Ангиотензин	
Адреналин	

Так, вазопрессин нейрогипофиза способствует реабсорбции из первичной мочи воды, уменьшая выделение последней из организма.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РААС представляет собой комплекс тканеспецифичных и циркулирующих компонентов, регулирующих гемодинамические параметры и водно-электролитный обмен организма [8]. Активация РААС начинается с биосинтеза препроенина в юкстагломерулярных клетках почек при снижении АД, внеклеточной жидкости и объема крови, натрия в сыворотке крови и повышении симпатической активности [9]. Препроенин превращается в ренин путем отщепления 23 аминокислот. В эндоплазматическом ретикулуле он подвергается гликозилированию и приобретает 3-D структуру ренина, характерную для аспартатных протеаз [10]. Ренин запускает преобразование ангиотензиногена в неактивный ангиотензин I (Анг-I), далее ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) преобразовывает Анг-I в активный ангиотензин II (Анг-II), который оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов: AT_1 и AT_2 . Преимущественно Анг-II связывается с AT_1 -рецепторами, что приводит к вазоконстрикторному, пролиферативному, провоспалительному эффектам. Именно через активацию AT_1 -рецепторов Анг-II способствует секреции альдостерона надпочечниками, повышает скорость канальцевой реабсорбции натрия, усиливает чувство жажды и активность симпатических нервов. Стимуляция AT_2 -рецепторов приводит к прямо противоположному эффекту. Однако экспрессия AT_2 -рецепторов у взрослого человека выражена меньше, чем экспрессия AT_1 -рецепторов [11].

Помимо классической, осуществляющей свое действие через активацию Анг-II и его рецепторов, обнаружена альтернативная РААС, включающая образование Анг-(1-7) при участии АПФ-2. Анг-(1-7), соединяясь с *mas*-рецепторами, оказывает сосудорасширяющее, антипролиферативное и антиатерогенное действия [12].

Кроме того, АПФ-2 гидролизует АТ-I в Анг-(1-9) — мало изученный пептид, который тоже может быть преобразован в Анг-(1-7). Предполагается, что Анг-(1-9) стимулирует высвобождение брадикинина в эндотелии и обладает антигипертрофическим действием в сердце и сосудах [13].

Другие ангиотензиновые пептиды — АТ-III (Анг-(2-8)), АТ-IV (Анг-(3-8)), Анг-(1-4), Анг-(1-5), Анг-(5-8) и Анг-(1-12)] образуются под действием аминопептидаз, карбокси-пептидаз, эндопептидаз и химазы [14]. Их роль до конца не установлена.

Имеются убедительные доказательства влияния различных компонентов РААС на регуляцию баланса жидкости. Ренин, Анг-II и Анг-III — мощные дипсогены, и стимуляция чувства жажды — наиболее яркий эффект этих пептидов. Согласно нескольким исследованиям, дипсогенное действие Анг-II реализуется через AT_1 в медиальном преоптическом ядре и латеральной септальной области [15–18]. Дипсогенный эффект зависит от фактического объема крови и гемодинамических условий и может частично снижаться вследствие параллельного подавления чувства жажды путем увеличения поступления сигналов от баро- и сердечно-легочных рецепторов.

Эти механизмы частично устраняются при гипертонии и сердечной недостаточности [17, 19, 20].

AT_1 широко распространены в почках, и стимуляция РААС вызывает задержку натрия и воды вследствие как прямого почечного действия Анг-II, так и стимуляции секреции альдостерона. Действуя непосредственно в почках через AT_1 , Анг-II сокращает гладкомышечные клетки афферентных и эфферентных артериол и увеличивает абсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Это связано с уменьшением почечного кровотока, нарушением чувствительности тубуло-гломерулярной обратной связи и сбросом зависимости выведения натрия от давления [21, 22]. Удаление одного или нескольких генов РААС приводит к значительным нарушениям функций почек, проявляющимся полиурией и недостаточной концентрацией мочи, а также к аномалиям структуры почек [23, 24]. Напротив, гиперактивация РААС, связанная с повышенной активностью альдостерона, вазопрессина и TGF- β , является ключевым патогенным фактором хронических заболеваний почек [25, 26].

Апелинергическая система

Еще до открытия апелина в 1993 г. В. О'Dowd и соавт. обнаружили новый рецептор, который сначала был назван орфаным, т.е. «сиротским» (так называют все рецепторы без известного лиганда), впоследствии он был переименован в APJ [27]. До 1998 г. лиганд к рецептору оставался неизвестен, пока команда К. Tatamoto и соавт. в ходе своего исследования не выделили из желудка крупного рогатого скота новый пептид, названный апелином. Он и оказался искомым лигандом к APJ [29]. Дальнейшие исследования показали, что ген, кодирующий препроапелин, расположен у человека на X хромосоме в локусе Xq25-26.1 [30]. А также была расшифрована аминокислотная последовательность этого пептида.

APJ относится к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком. Несмотря на существенное структурное сходство между Анг-II и APJ (30–40% идентичности в последовательности аминокислот), Анг-II не обладает родством с APJ [27].

Апелин/APJ-система представлена практически во всех тканях организма, включая сердце, сосудистую систему (особенно эндотелий сосудов), легкие, жировую ткань, желудочно-кишечный тракт, ЦНС, молочные железы, щитовидную железу и плаценту [28].

Апелин синтезируется как 77-аминокислотный пропептид, который под действием эндопептидаз делится на более короткие фрагменты [28]. На сегодняшний день известны апелины, состоящие из 36, 19, 17, 15, 13 и 12 аминокислотных остатков, обладающие различным биологическим действием [29] (рис. 1).

Биологическая активность апелина обратно пропорциональна его длине. Так, наиболее стабильными считаются апелин-36, -17, -13 и пироглутамат апелин-13, поскольку они более защищены от деградации под действием экзопептидаз. Апелин-13 — наиболее активный и ответственный за связывание с рецептором APJ. Он полностью проявляет биологическую активность зрелого апелина [29]. Пироглутамат апелин-13 широко используется для изучения реакций *in vivo* и *in vitro* и считается физиологическим лигандом APJ из-за высокой устойчивости к разрушению [31, 32].

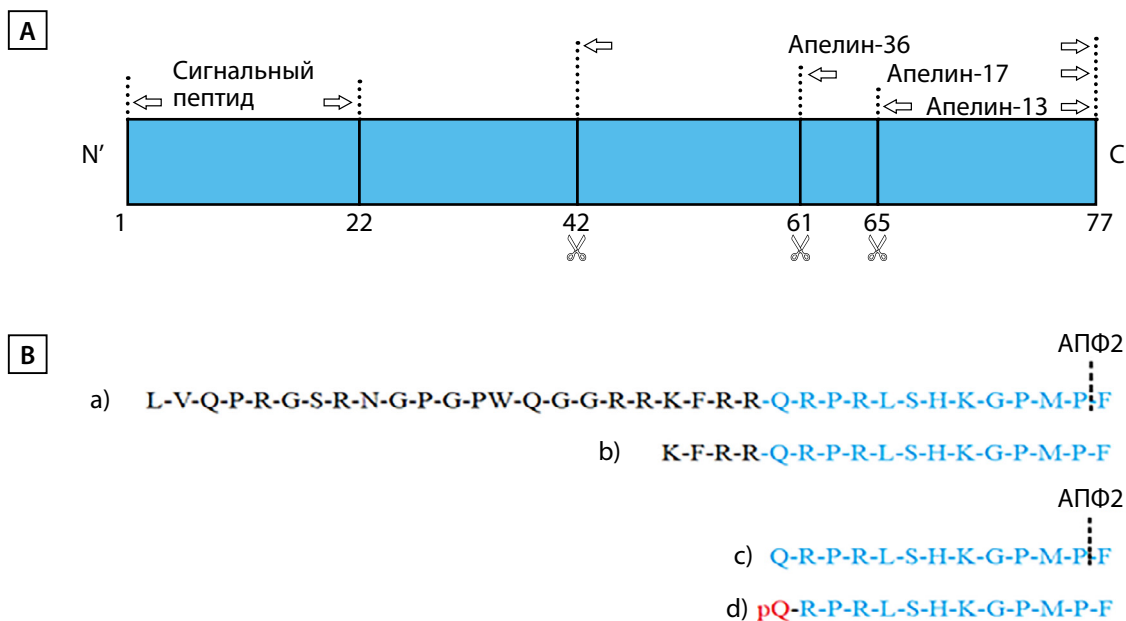


Рисунок 1. (A) Структура предшественника апелина — 77-аминокислотный препроапелин. (B) Аминокислотные последовательности (a) апелина-36, (b) апелина-17, (c) апелина-13 и (d) [Pyr1] апелина-13. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) может гидролизировать апелин-13 и апелин-36, удаляя С-концевой остаток.

Figure 1. (A) Structure of the precursor of apelin, 77-amino acid preproapelin. (B) Amino acid sequences of (a) apelin-36, (b) apelin-17, (c) apelin-13, and (d) [Pyr1]apelin-13. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) can hydrolyze apelin-13 and apelin-36, removing the C-terminal residue.

Апелин может действовать как паракринным путем, так и эндокринным, который является наиболее важным с учетом влияния на водно-электролитный обмен [33]. Период полужизни апелина в крови у человека составляет менее 5 минут, его метаболизм тесно связан с активностью АПФ [33, 34].

АРJ и апелин высоко экспрессируются в гипоталамо-нейрогипофизарной системе, которая регулирует водный обмен и контролирует нейроэндокринную ре-

акцию на стресс, а также в переднем мозге и нижних отделах ствола мозга, участвующих в регуляции функций сердечно-сосудистой системы [35]. При этом исследования свидетельствуют о неоднородном распределении мРНК, кодирующих препроапелин (апелин) и АРJ (его рецептор) в структурах головного мозга. В частности, их высокая концентрация обнаружена в крупноклеточных нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (рис. 2), то есть в областях секреции

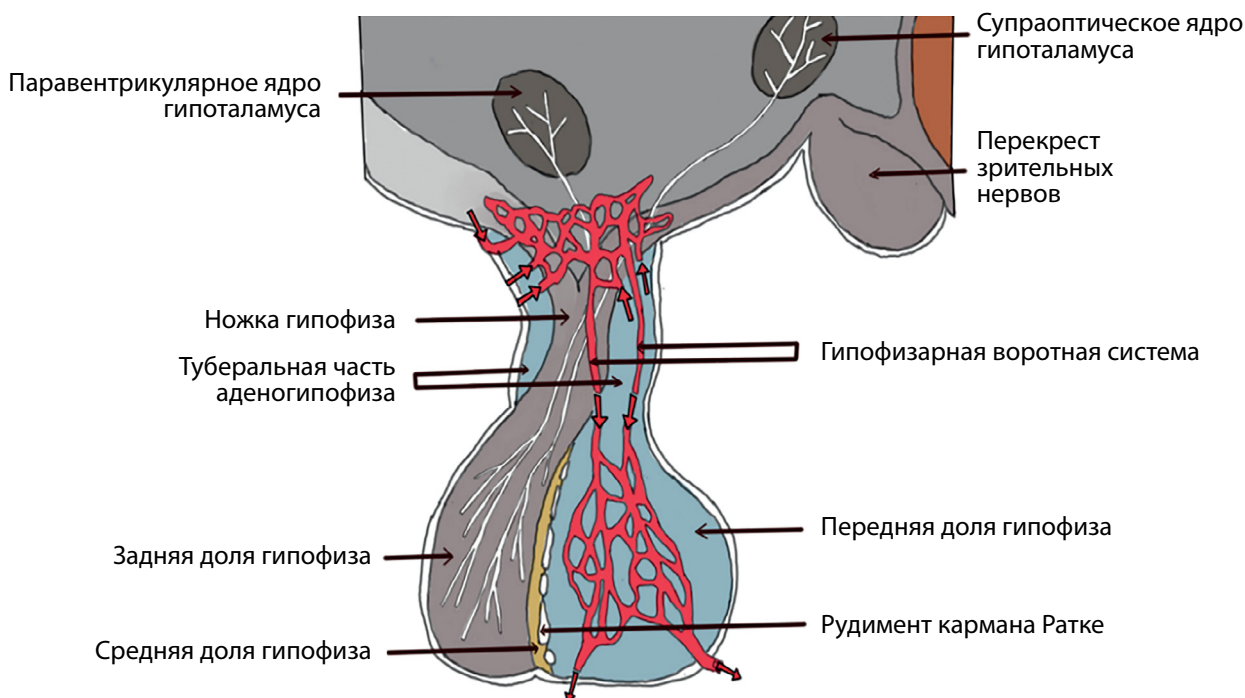


Рисунок 2. Анатомия гипоталамо-гипофизарной области.

Figure 2. Anatomy of the hypothalamic-pituitary region.

АДГ и окситоцина, что указывает на их непосредственное взаимодействие [36]. Нервные волокна и нервные окончания, чувствительные к асперину, особенно плотно выявляются во внутреннем слое срединного возвышения и в задней доле гипофиза [37, 38]. Безусловно, это также указывает на то, что, подобно крупноклеточным вазопрессинергическим и окситоцинергическим нейронам, отростки асперинергических нейронов распространяются в заднюю долю гипофиза. Эта гипотеза была подтверждена с использованием двойного иммунофлуоресцентного окрашивания, показавшего, что асперин локализовался в клетках совместно с АДГ и окситоцином в крупноклеточных нейронах [39]. Тела и отростки клеток, иммуноположительных на асперин, были также идентифицированы вдоль *lamina terminalis* (содержащей субфорникальный орган (SFO)), в сосудистом органе *lamina terminalis* (OVLТ) и срединном преоптическом ядре. Эти отделы, как известно, активно участвуют в регуляции питьевого поведения [40]. SFO и OVLТ, содержащие фенестрированные капилляры и не имеющие гематоэнцефалического барьера, тесно связаны друг с другом в реализации таких периферических событий, как тяжелое обезвоживание или гиповолемия, и адаптивных реакций мозга, таких как потребление воды или высвобождение АДГ [39].

APJ также широко распространены в ЦНС — мРНК APJ идентифицирована с использованием *in situ* гибридизации в энторинальной коре, гиппокампе и компактной части черной субстанции, ядре дорсального шва и голубом пятне, которые содержат тела моноаминергических нейрональных клеток. Уровень экспрессии мРНК APJ высокий в ядрах гипоталамуса, включая SON и PVN, дугообразное ядро, а также в шишковидной железе, передней и промежуточной долях гипофиза [36]. Более того, исследование с двойной меткой сочетания *in situ* гибридизации и иммуногистохимии показали, что крупноклеточными нейронами АДГ в SON и PVN коэкспрессируются мРНК, кодирующие APJ, а также рецепторы V1_{a,b} [41]. Это дополнительно усиливает связь между АДГ и асперином и повышает вероятность эффекта асперина в ответ на осмотические или волевические стимулы.

Имеются данные о том, что асперин регулирует действие АДГ посредством стимуляции активности нейронов АДГ и его секреции [42]. В 2002 г. S. Taheri и соавт. проводили эксперимент, по результатам которого у контрольных животных наблюдалось значительное увеличение потребления воды после внутривенной инъекции асперина [43]. Однако в других исследованиях показано снижение потребления воды после внутривенной инъекции асперина [44] или отсутствие какого-либо эффекта [37].

Была выдвинута гипотеза, что, независимо от обратной отрицательной связи АДГ с его собственным высвобождением, асперин регулирует высвобождение АДГ. Эта гипотеза была проверена на двух моделях животных. В первую модель включили лактирующих крыс, у которых наблюдалось повышение активности крупноклеточных АДГ-секретирующих нейронов с увеличением синтеза и высвобождения АДГ. Интрацеребровентрикулярное введение асперина в первой модели вызывало подавление фазовой электрической активности АДГ-секретирующих нейронов, снижало высвобо-

ждение АДГ в кровотоки и повышало диурез без изменений экскреции натрия и калия [42]. Во вторую модель включили мышей, лишенных воды в течение 24/48 ч. Такие условия максимально увеличивали активность АДГ-секретирующих нейронов и системное высвобождение АДГ. Интрацеребровентрикулярное введение асперина вызывало значительное снижение системного высвобождения АДГ. Эти результаты предполагают, что асперин высвобождается из тел крупноклеточных клеток SON и PVN, секретирующих АДГ, и посредством прямого воздействия на ауторецепторы асперина, экспрессируемые АДГ/асперинсодержащими нейронами, ингибирует секрецию и высвобождение АДГ из аксонов этих нейронов. Таким образом, асперин действует как естественный ингибитор АДГ [45]. Однако у мышей, «нокаутированных» (с отсутствием рецептора) по APJ (APJ^{-/-}), выявлено нарушение гомеостаза жидкости, проявляющееся в снижении питьевого поведения и неспособности концентрировать мочу до уровней, наблюдаемых в контроле во время водной депривации, что, по мнению авторов, указывает на роль APJ в потреблении воды и задержке жидкости, а также на возможное наличие антидиуретического эффекта асперина *in vivo* [46]. Наличие такого эффекта, вероятно, не связано с неспособностью этих мышей повышать уровни АДГ в плазме, поскольку аналогичное повышение уровней АДГ в плазме наблюдается у мышей дикого типа и мышей APJ^{-/-} после водной депривации. Эти данные позволяют предположить наличие интактного центрального вазопрессинергического действия. Поскольку дефект водного обмена, наблюдаемый у мышей с APJ^{-/-}, не связан с измененной нейросекреторной функцией АДГ, он может быть следствием дефекта концентрации мочи на уровне почек. Также результаты данного исследования контрастируют с другими работами, показывающими акваретическую роль асперина у грызунов. Возможное объяснение этого несоответствия заключается в том, что в моделях нокаута полное отсутствие APJ во внутриутробном и взрослом периоде могло вызвать компенсаторные механизмы, приводящие к противоположным эффектам на диурез, наблюдаемым после интрацеребровентрикулярного и внутривенного введения асперина [47]. Кроме того, экспрессия APJ в головном мозге также описывалась как экспрессия, зависящая от степени гидратации [48].

Помимо исследований на грызунах, эксперимент проведен и на 10 соматически здоровых добровольцах. Внутривенное введение гипертонического раствора вызвало у них повышение осмотического давления плазмы с увеличением концентрации АДГ и снижением уровней асперина в крови. Напротив, водная нагрузка снижала концентрацию АДГ и быстро повышала уровни асперина в циркуляции [49]. Таким образом, осмотическое давление плазмы — важный фактор для определения уровня асперина в крови.

Влияние асперина на водный диурез не только носит центральный характер, но и оказывает периферический и/или внутривисочечный гемодинамический эффекты за счет связывания с внутривисочечными рецепторами, поскольку экспрессия мРНК APJ обнаружена в почках крыс [34] и иммунореактивность асперина выявлена в собирательной трубке почек человека [50].

Исследования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени показали, что мРНК, кодирующая препроапелин и APJ, экспрессируется в почках крысы и человека [51]. Исследования, проведенные A. Hus-Citharel и соавт. с использованием *in situ* гибридизации на почках крыс, показали, что мРНК APJ была обнаружена в гломерулах, гломерулярных артериолах и внутреннем тонком слое мозгового вещества почки, в зонах высокого кровоснабжения. Внутривенное введение апелина кормящим крысам вызывало значительный диурез, расслабление эфферентных и афферентных артериол, предварительно суженных Анг-II. Активация эндотелиальных рецепторов апелина приводила к высвобождению оксида азота (NO), который ингибировал индуцированное Анг-II повышение внутриклеточного кальция. Кроме того, продемонстрировано, что апелин оказывает прямое рецептор-опосредованное сосудосуживающее действие на гладкие мышцы сосудов. Эти результаты показывают, что апелин действует комплексно на пре- и постгломерулярное микрососудистое русло, регулируя почечную гемодинамику [52]. Кроме того, высокая экспрессия мРНК APJ была обнаружена в клубочках и умеренная — во всех сегментах нефрона, включая собирательную трубку, где также экспрессируются рецепторы V_2 [53].

АДГ, стимулируя V_2 в собирательной трубке, вызывает встраивание AQP-2 в апикальную мембрану клеток через увеличение продукции цАМФ и активацию фосфокиназы А (PKA), что приводит к реабсорбции воды. Экспрессия же мРНК APJ в собирательных трубках предполагает, что апелин может действовать как акваретик посредством прямого действия на этот сегмент нефрона. В соответствии с данной гипотезой применение апелина на уровне медуллярной части собирательной трубки ингибирует продукцию цАМФ, индуцированную десмопрессинном [54]. Внутривенная инъекция апелина в возрастающих дозах кормящим крысам увеличивает диурез дозозависимым образом одновременно со значительным снижением осмоляльности мочи и уменьшением встраивания AQP-2 в апикальную мембрану собирательной трубки почки, что указывает на то, что апелин-индуцированный диурез связан с прямым действием апелина на клетки этого отдела нефрона [47]. Аналогичным образом, в других исследованиях внутривенное введение апелина значимо увеличивало диурез у самцов крыс линии *Sprague-Dawley* [54].

Таким образом, акваретический эффект апелина обусловлен не только центральным действием с подавлением высвобождения АДГ, но также и прямым действием апелина на уровне почек за счет увеличения почечного кровотока и противодействия антидиуретическому эффекту АДГ, возникающему через V_2 -рецепторы собирательной трубки. Это показывает противоположные эффекты апелина и АДГ по контролю осмоляльности плазмы и регуляции реабсорбции воды почками.

Апелинергическая система также тесно взаимодействует с РААС. Несмотря на то что APJ и AT_1 -рецепторы очень похожи между собой по структуре и аминокислотной последовательности, ангиотензин II не является лигандом для APJ, что доказано в опытах на культуре фибробластов и клеток яичника китайского хомячка [29].

По современным представлениям, системы апелин APJ и РААС являются антагонистическими. Их действие на АД, венозный тонус и гомеостаз жидкости разнонаправлено [55]. В исследованиях *in vitro* доказана димеризация APJ и AT_1 -рецепторов, которые, по-видимому, расположены недалеко друг от друга и могут тесно взаимодействовать. В этом процессе апелин играет ключевую роль, при этом действие Анг-II ослабляется [56]. Связывание апелина со своим рецептором тормозит образование Анг-II, а фармакологическая блокада AT_1 -рецептора сопровождается повышенной выработкой апелина. АПФ разрушает апелин, последовательно отщепляя по одной аминокислоте от его С-конца [57].

Некоторые работы показывают, что апелин может уменьшать прессорные эффекты Анг-II, в том числе через механизмы, связанные с эндотелиальной NO-синтазой [58]. Анг-II в свою очередь оказывает прямое тормозящее действие на экспрессию генов апелина и APJ [33]. У животных, которым вводились малые прессорные дозы Анг-II, в течение суток выявлялось снижение экспрессии апелина в сердце, и этот эффект снимался блокадой AT_1 -рецепторов. У «нокаутных» по APJ-рецепторам мышей вазоконстрикторная реакция на Анг-II была более выражена, чем у мышей дикого типа [59].

Вышеупомянутые исследования продемонстрировали важную роль апелинергической системы в модификации эффектов РААС, что в основном проявляется их антагонистическими влияниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Водный обмен в организме достигается путем уравновешивания почечных и непочечных потерь воды с соответствующим ее потреблением. Он, в том числе, находится под контролем трех гормональных систем: вазопрессинергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой и апелинергической. Между системами существуют важные взаимодействия, что расширяет возможности интеграции и предотвращает негативные эффекты гиперактивации одной из них.

Как показывают многочисленные исследования, система апелин/APJ играет непосредственную роль в водном обмене, выступая как эндогенный физиологический регулятор, что делает ее потенциальной терапевтической мишенью для возможного предотвращения водно-электролитных нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с ведущей редакцией журнала «Ожирение и метаболизм» Дзерановой Л.К., членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А.

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу: анализ данных и их интерпретацию, 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

- Pigarova EA, Dzeranova LK. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т. 11. — №4. — С. 48-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism*. 2014;11(4):48-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014448-55>
- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):54. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0103-2>
- Wallis M. Molecular evolution of the neurohypophysial hormone precursors in mammals: Comparative genomics reveals novel mammalian oxytocin and vasopressin analogues. *Gen Comp Endocrinol*. 2012;179(2):313-318. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.07.030>
- Sparapani S, Millet-Boureima C, Oliver J, et al. The biology of vasopressin. *Biomedicines*. 2021;9(1):89. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010089>
- Baskett TF. The development of oxytocic drugs in the management of postpartum haemorrhage. *Ulster Med J*. 2004;5(5):2-6.
- Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*. 2017;282(4):284-297. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12645>
- Lozić M, Šarenac O, Murphy D, Jurandžić-Žigon N. Vasopressin, Central Autonomic Control and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):11. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0811-0>
- Navar LG. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(7):519-524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.05.014>
- Persson PB. Renin: origin, secretion and synthesis. *J Physiol*. 2003;552(3):667-671. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049890>
- Szczepanska-Sadowska E, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A. Dysregulation of the renin-angiotensin system and the vasopressinergic system interactions in cardiovascular disorders. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):19. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0823-9>
- Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME. Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin Sci*. 2001;100(5):481-492. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20000263>
- Santos RA, Ferreira AJ, Simões e Silva AC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis. *Exp Physiol*. 2008;93(5):519-527. doi: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042002>
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-E9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
- Yugandhar VG, Clark MA. Angiotensin III: A physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides*. 2013;46:26-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.04.014>
- Abrao Saad W, Antonio De Arruda Camargo L, et al. Influence of arginine vasopressin receptors and angiotensin receptor subtypes on the water intake and arterial blood pressure induced by vasopressin injected into the lateral septal area of the rat. *Auton Neurosci*. 2004;111(11):66-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2003.08.013>
- de Arruda Camargo LA, Saad WA, Cerri PS. Effects of V1 and angiotensin receptor subtypes of the paraventricular nucleus on the water intake induced by vasopressin injected into the lateral septal area. *Brain Res Bull*. 2003;61(5):481-487. doi: [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(03\)00184-9](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(03)00184-9)
- McKinley M, Cairns M, Denton D, et al. Physiological and pathophysiological influences on thirst. *Physiol Behav*. 2004;81(5):795-803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.04.055>
- Szczepanska-Sadowska E. *Hormonal inputs to thirst*. In: Ramsay DJ, Booth D, editors. *Thirst: physiological and psychological aspects*. London: Springer London; 1991. P. 110-130.
- Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev*. 1998;78(3):583-686. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.3.583>
- Wright JW, Sullivan MJ, Quirk WS, et al. Heightened blood pressure and drinking responsiveness to intracerebroventricularly applied angiotensins in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*. 1987;420(2):289-294. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91249-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91249-2)
- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993;45(2):205-251.
- Casare FAM, Thieme K, Costa-Pessoa JM, et al. Renovascular remodeling and renal injury after extended angiotensin II infusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(11):F1295-F1307. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00471.2015>
- Kihara M, Umemura S, Sumida Y, et al. Genetic deficiency of angiotensinogen produces an impaired urine concentrating ability in mice. *Kidney Int*. 1998;53(3):548-555. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00801.x>
- Li XC, Shao Y, Zhuo JL. AT1a receptor knockout in mice impairs urine concentration by reducing basal vasopressin levels and its receptor signaling proteins in the inner medulla. *Kidney Int*. 2009;76(2):169-177. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.134>
- Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M. Intrarenal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(2):135-143. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-003-0070-5>
- Szczepanska-Sadowska E, Zera T, Sosnowski P, et al. Vasopressin and related peptides; potential value in diagnosis, prognosis and treatment of clinical disorders. *Curr Drug Metab*. 2017;18(4):306-345. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200218666170119145900>
- O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*. 1993;136(1-2):355-360. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(93\)90495-o](https://doi.org/10.1016/0378-1119(93)90495-o)
- Liu W, Yan J, Pan W, Tang M. Apelin/Elabela-APJ: a novel therapeutic target in the cardiovascular system. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):243. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.07>
- Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(2):471-476. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489>
- Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*. 2001;74(1):34-41. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0740034.x>
- Habata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 1999;1452(1):25-35. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(99\)00114-7](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(99)00114-7)
- Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr 1] Apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart. *Hypertension*. 2009;54(3):598-604. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134619>
- Barnes G, Japp AG, Newby DE. Translational promise of the apelin-APJ system. *Heart*. 2010;96(13):1011-1016. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.191122>
- Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. *J Biol Chem*. 2000;275(28):21061-21067. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M908417199>
- O'Carroll A-M, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol*. 2013;219(1):R13-R35. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0227>
- De Mota N, Lenkei Z, Llorens-Cortès C. Cloning, Pharmacological Characterization and Brain Distribution of the Rat Apelin Receptor. *Neuroendocrinology*. 2000;72(6):400-407. doi: <https://doi.org/10.1159/000054609>
- Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem*. 2001;77(4):1085-1096. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00320.x>
- Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, et al. Apelin-immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett*. 2002;327(3):193-197. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00411-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00411-1)
- Goazigo AR-L, Morinville A, Burlet A, et al. Dehydration-induced cross-regulation of apelin and vasopressin immunoreactivity levels in magnocellular hypothalamic neurons. *Endocrinology*. 2004;145(9):4392-4400. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0384>

40. Johnson AK, Cunningham JT, Thunhorst RL. Integrative role of the lamina terminalis in the regulation of cardiovascular and body fluid homeostasis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23(2):183-191. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1996.tb02594.x>
41. Hurbin A, Boissin-Agasse L, Orcel H, et al. The V1a and V1b, But Not V2, Vasopressin Receptor Genes Are Expressed in the Supraoptic Nucleus of the Rat Hypothalamus, and the Transcripts Are Essentially Colocalized in the Vasopressinergic Magnocellular Neurons. *Endocrinology*. 1998;139(11):4701-4707. doi: <https://doi.org/10.1210/en.139.11.4701>
42. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(28):10464-10469. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403518101>
43. Taheri S, Murphy K, Cohen M, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;291(5):1208-1212. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2002.6575>
44. Clarke KJ, Whitaker KW, Reyes TM. Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet. *J Neuroendocrinol*. 2009;21(2):83-89. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01815.x>
45. Flahault A, Couvineau P, Alvear-Perez R, et al. Role of the vasopressin/apelin balance and potential use of metabolically stable apelin analogs in water metabolism disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;(8):120. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00120>
46. Roberts EM, Newson MJ, Pope GR, et al. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *J Endocrinol*. 2009;202(3):453-462. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0134>
47. Hus-Citharel A, Bodineau L, Frugière A, et al. Apelin counteracts vasopressin-induced water reabsorption via cross talk between apelin and vasopressin receptor signaling pathways in the rat collecting duct. *Endocrinology*. 2014;155(11):4483-4493. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1257>
48. Tang C, Zelenak C, Völkl J, et al. Hydration-sensitive gene expression in brain. *Cell Physiol Biochem*. 2011;27(6):757-768. doi: <https://doi.org/10.1159/000330084>
49. Azizi M, Iturriz X, Blanchard A, et al. Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimuli. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):1015-1024. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070816>
50. Sekerci R, Acar N, Tepekoy F, et al. Apelin/APJ expression in the heart and kidneys of hypertensive rats. *Acta Histochem*. 2018;120(3):196-204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.01.007>
51. O'Carroll A-M, Selby TL, Palkovits M, Lolait SJ. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expr*. 2000;1492(1):72-80. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(00\)00072-5](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00072-5)
52. Hus-Citharel A, Bouby N, Frugière A, et al. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney Int*. 2008;74(4):486-494. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2008.199>
53. Ostrowski NL, Lolait SJ, Bradley DJ, et al. Distribution of V1a and V2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain. *Endocrinology*. 1992;131(1):533-535. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.131.1.1535312>
54. Deng C, Chen H, Yang N, et al. Apela regulates fluid homeostasis by binding to the apj receptor to activate gi signaling. *J Biol Chem*. 2015;290(30):18261-18268. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.648238>
55. Ashley E, Chun HJ, Quertermous T. Opposing cardiovascular roles for the angiotensin and apelin signaling pathways. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(5):778-781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.08.013>
56. Siddiquee K, Hampton J, McAnally D, et al. The apelin receptor inhibits the angiotensin II type 1 receptor via allosteric trans-inhibition. *Br J Pharmacol*. 2013;168(5):1104-1117. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02192.x>
57. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(4):166-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.001>
58. Gurzu B, Cristian Petrescu B, Costuleanu M, Petrescu G. Interactions between apelin and angiotensin II on rat portal vein. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2006;7(4):212-216. doi: <https://doi.org/10.3317/jraas.2006.040>
59. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem*. 2004;279(25):26274-26279. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M404149200>
60. Пигарова Е.А. *Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. 186 с. [Pigarova EA. *Tsentral'nyi nesakharnyi diabet: patogeneticheskie i prognosticheskie aspekty, differentsial'naiya diagnostika*. [dissertation] Moscow; 2009. 186 p. (In Russ.).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Фаргиева Хава Романовна**, аспирант [Khava R. Fargieva, MD, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7566-8214>; eLibrary SPIN: 3476-5134; e-mail: khavafar95@gmail.com

Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>;
eLibrary SPIN: 9719-3850; e-mail: rasgus-9@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; Scopus Author ID 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018;
eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фаргиева Х.Р., Гусейнова Р.М., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Роль системы апелин/APJ в регуляции водного обмена // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 340-347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12752>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fargieva KhR, Guseinova RM, Pigarova EA, Dzeranova LK. The role of the apelin/APJ system in water homeostasis regulation. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):340-347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12752>

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА: ВЛИЯНИЕ НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И СУСТАВНОЙ ХРЯЩ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Е.В. Черёмушкина*, М.С. Елисеев

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Подагра является системным заболеванием, характеризующимся отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ). Распространенность ГУ, которую можно считать первой стадией формирования подагры, различается в разных странах. Несмотря на это, доказано, что лишь небольшое число лиц с ГУ развивают симптомы подагры. Данные работ последних лет свидетельствуют, что ГУ является независимым фактором риска поражения хряща и костной ткани. Мочевая кислота как в виде кристаллов, так и в растворенной форме активирует повреждение и потенцирует гибель клеток путем высвобождения активных форм, активации пути некроптоза, нейтрофильных ловушек, синтеза провоспалительных цитокинов и других возможных патогенетических механизмов, обуславливающих негативное влияние ГУ и подагры на суставной хрящ и субхондральную кость. Ассоциация ГУ и остеоартрита общеизвестна и базируется на общности патогенеза, однако направление этой связи до сих пор остается дискуссионным вопросом. Накопленные данные предполагают необходимость более глубокого изучения взаимосвязи подагры и бессимптомной ГУ с патологическими процессами, приводящими к развитию и прогрессии остеоартрита и нарушений костного метаболизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперурикемия; подагра; костный метаболизм.

HYPERURICEMIA AND GOUT: EFFECTS ON BONE AND ARTICULAR CARTILAGE (LITERATURE REVIEW)

© Elena V. Cheremushkina*, Maksim S. Eliseev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Gout is a disease characterized by deposition of sodium monourate crystals in tissues which is the reason of inflammation among persons with hyperuricemia (HU). The prevalence of HU, which can be considered the first stage of gout formation, varies in different countries. Despite this, only a small number of persons with HU have been shown to develop symptoms of gout. Recent data suggest that HU is an independent risk factor for cartilage and bone damage. UA, both in the form of crystals and in a dissolved form, activates damage and potentiates cell death by releasing reactive oxygen species, activating the necroptosis pathway, neutrophil traps, synthesis of pro-inflammatory cytokines, and other pathogenetic mechanisms that cause the negative effects of HU and gout on articular cartilage and subchondral bone. The association of HU and osteoarthritis (OA) is well known and based on the common pathogenesis, but the direction of this relationship is still a debatable issue. The accumulated data suggest the need for a deeper study of the relationship of gout and asymptomatic HU with pathological processes leading to the development and progression of OA and disorders of bone metabolism.

KEYWORDS: hyperuricemia; gout; bone metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра (греч. podos — нога, agra — захват, «нога в капкане») — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Общеизвестно, что ГУ играет центральную роль в образовании кристаллов МУН, формировании симптомов острой и, при отсутствии рациональной уратснижающей терапии (УСТ), хронической тофусной подагры. Однако даже при сывороточном уровне мочевой кислоты (МК) крови более 10 мг/дл (около 600 мкмоль/л) за 15-летний период наблюдения лишь менее половины пациентов (48,57%) развивают клинические симптомы подагры [2].

Вне зависимости от генетической предрасположенности подагру стоит рассматривать как стадийно протекающее заболевание. У всех пациентов с подагрой определяется ГУ, которую можно считать отправной точкой развития заболевания, однако подавляющее большинство лиц с ГУ даже в длительной перспективе не демонстрируют типичные признаки подагры — сильнейшую боль, локальную гипертермию, припухание суставов, снижение их функции или формирование тофусов. Тем не менее результаты ряда работ свидетельствуют, что даже на стадии бессимптомной ГУ более чем в 20% случаев кристаллы МК обнаруживаются в различных органах и тканях, в том числе внутри суставов и периартикулярно, обуславливая хроническое субклиническое воспаление и повреждение тканей [3, 4]. Однако важно понимать, что ГУ — отличный от подагры клинический

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



синдром и необходимое, но не синонимичное подагре понятие, не всегда достаточное как для формирования кристаллов, так и для развития симптомов подагры [5]. Таким образом, в соответствии с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками в нозогенезе подагры выделяют четыре последовательные, но не всегда переходящие из одной в другую стадии:

- а) ГУ без симптомов или анамнеза подагры и с отсутствием депозитов кристаллов уратов;
- б) бессимптомная ГУ с признаками наличия депозитов кристаллов уратов (по данным сонографии или двухэнергетической компьютерной томографии);
- в) ГУ с текущим или предшествующим эпизодом подагрического артрита;
- г) ГУ с наличием тофусов, хроническим артритом, эрозивным артритом по результатам методов лучевой диагностики.

При отсутствии адекватной УСТ заболевание прогрессирует. Сначала формируются кристаллы уратов, затем происходит их персистенция, стимулируя механизмы врожденного иммунитета, приводит к развитию острых приступов артрита, а далее — к хроническому течению подагры, увеличению частоты, тяжести и длительности приступов, формированию тофусов, артропатии, прогрессированию сопутствующих хронической ГУ заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы [6].

В основе патогенеза как подагры, так и других микрорекристаллических артропатий лежит феномен перенасыщения синовиальной жидкости (СЖ) ионами. Независимо от системных нарушений электролитного баланса, перенасыщенная метаболическая среда должна быть локальной по отношению к тканям, в которых откладываются кристаллы. Кристаллы МУН выпадают в осадок в полости сустава и приобретают провоспалительные свойства по мере кристаллизации, однако накоплены данные, что образование кристаллов не всегда приводит к немедленной тканевой реакции [7]. Среда может оставаться в перенасыщенном ионами состоянии до тех пор, пока не произойдет событие, которое сделает ионы менее растворимыми и, таким образом, будет способствовать формированию кристаллов. Этим событием может быть увеличение концентрации свободных ионов, связанное с обезвоживанием ткани, изменением pH, активностью ферментов, снижением температуры. Уже существующие структурные повреждения хряща и изменения электролитного состава тканей, к примеру, обусловленные прогрессированием дегенеративно-дистрофических заболеваний костей и суставов, могут потенцировать деструкцию тканей [8]. Интересным представляется факт, что кристаллы МУН при выпадении в осадок на поверхности неповрежденной хрящевой ткани «выстраиваются» вдоль волокон коллагена, образуя так называемые «первичные сайты нуклеации», тогда как их образование на поверхности поврежденного хряща происходит более интенсивно, что предполагает наличие патогенетической связи между остеоартритом (ОА) и подагрой [9]. Действительно, ассоциация упомянутых заболеваний общеизвестна и базируется на общности патогенеза, однако направление этой связи (подагра влияет на прогрессирование ОА или ОА способствует развитию подагры) до сих пор остается дискуссионным вопросом.

Эпидемиология ГУ

По данным крупных исследований установлено, что распространенность ГУ в разных странах варьирует в диапазоне от 10 до 30% [10]. К примеру, в США ГУ обнаруживается примерно у 20% населения и продолжает расти [11]. В Китае по данным метаанализа 59 исследований В. Liu и соавт. (2011 г.) показано, что распространенность ГУ за последние годы составила 21,6% для мужчин и 8,6% для женщин [12]. Также было установлено, что возраст риска развития ГУ составлял у мужчин 30 лет, а для женщин — 50 лет. L. Qui и соавт. в крупном исследовании (более 8000 участников старше 18 лет) подтвердили преобладание ГУ среди мужчин: при общей распространенности 13,7% мужчины имели в 2,5 раза более высокую частоту ГУ, чем женщины (21% против 7,9%; $p < 0,0001$) [13]. В Российской Федерации распространенность ГУ, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет около 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин) и увеличивается с возрастом [14]. Половые различия прежде всего обусловлены урикозурическим действием эстрогенов, а также генетическими факторами и факторами внешней среды.

Ассоциация ГУ с другими нозологиями

ГУ является весьма неблагоприятным состоянием, ассоциированным с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек, обменных нарушений. В последнее время активно изучается и проблема нарушений костного метаболизма у пациентов с ГУ и подагрой.

Бессимптомная ГУ часто рассматривается как патологическое состояние ввиду того, что до недавнего времени растворимая форма МК считалась инертной и не вызывающей воспалительной реакции. Однако T. Braga и соавт. показали, что и растворимая МК может активировать NLRP3 инфламмасому за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода (АФК), что приводит к высвобождению провоспалительного цитокина, интерлейкина-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) и поддержанию хронического воспаления [15].

Интересным представляется исследование, доказавшее, что растворимая форма МК модулирует аутофагию и усиление воспаления, индуцированного бактериальными агентами, поэтому можно предположить, что растворимая МК представляет собой молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями (damage associated molecular pattern, DAMP) [16]. Однако по данным нескольких рандомизированных исследований выявить причинно-следственную связь между уровнями МК в сыворотке и хроническими воспалительными заболеваниями не удалось, что не позволяет безапелляционно говорить о патологическом влиянии ГУ как о факторе, требующем коррекции в любых случаях [17, 18].

В процессе изучения связи между ГУ и ОА прийти к единому мнению относительно взаимоотношенности данных состояний также не представляется возможным, однако наличие подобной ассоциации находит все больше подтверждений.

В 2001 г. Y. Sun и соавт. [19] обнаружили корреляцию между повышением сывороточного уровня МК и развитием генерализованного ОА у пациентов с ОА тазобедренного сустава, но не у пациентов с ОА коленного

сустава. Примерно в то же время A.E. Denoble и соавт. [20] пришли к выводу, что МК в СЖ, но не в сыворотке крови, является предиктором развития и маркером тяжести ОА коленного сустава. S. Wang и соавт. [21] обнаружили, что влияние повышенного уровня МК на ОА коленного сустава было ассоциировано с наличием выраженной боли в коленном суставе при ОА у взрослых без ожирения и, в частности, у лиц с нормальным или недостаточным весом. Результаты данного исследования предполагают, что пациенты с более высоким уровнем МК могут быть подвержены риску более тяжелого течения заболевания, что подтверждено R. Dupka и соавт. [22] и поднимает вопрос об участии уратов в патогенезе ОА. Таким образом, связь между повышением уровня МК сыворотки крови, но не СЖ, и развитием ОА остается открытой. Соответственно, оказывает ли УСТ терапевтический эффект на течение ОА за счет снижения уровня МК в сыворотке на сегодняшний день также неизвестно.

В то же время за последнее десятилетие увеличилось и количество данных, подтверждающих благоприятное действие МК на костный метаболизм. Недавние исследования выявили положительную связь между сывороточным уровнем МК и минеральной плотностью костей (МПК) поясничного отдела позвоночника у большинства подростков и пожилых людей [23]. Проведенный N. Veronese и соавт. [24] метаанализ показал, что у пациентов с ГУ были значительно более высокие значения МПК в поясничном отделе позвоночника [стандартизированное среднее различие (ССР) 0,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,35], бедренной кости (ССР 0,29; 95% ДИ 0,24–0,34) и шейки бедра (ССР 0,25; 95% ДИ 0,17–0,32). Однако D. Zhang и соавт. [25] обнаружили, что сывороточный уровень МК не зависит от МПК после применения многомерного анализа на выборке из 6579 взрослых американцев. Данные аналогичных исследований, проведенных в Китае и Корее, также не подтверждают ассоциацию ГУ и остеопороза [26, 27]. Можно предположить, тем не менее, что если рассматривать подагру как заболевание прогрессирующее, то и негативное влияние заболевания, в том числе, на костные структуры и хрящ, будет нарастать параллельно его прогрессии.

Физико-химические основы процесса кристаллизации МК

Считается, что общий физико-химический процесс кристаллизации МК имеет сходство с образованием других кристаллов и характеризуется зависимостью как от концентрации уратов, так и от местных факторов, например, снижения температуры, механического повреждения тканей, способствующего локальному перенасыщению уратами, и факторов врожденного и адаптивного иммунитета. В исследовании N. McGrill и соавт. [28] было экспериментально показано, что суставная жидкость и хрящевые элементы играют важную роль в образовании кристаллов уратов. Добавление СЖ больных подагрой к перенасыщенным растворам *in vitro* способствовало кристаллизации МК, в то время как СЖ больных ревматоидным артритом (РА) или ОА таким эффектом не обладала. Важно отметить, что результат не зависел от концентрации уратов в СЖ, и, возможно, пораженный сустав в определенных условиях сам создает благоприятную среду для образования кристаллов МК. В ряде ис-

следований была изучена возможность потенцирования кристаллизации МК белками и другими органическими макромолекулами. H. Burt и соавт. [29] проанализировали кинетику роста кристаллов МУН и обнаружили, что как хондроитина сульфат, так и фосфатидилхолин, в отличие от фосфатидилсерина, усиливают нуклеацию и кристаллизацию МК *in vitro*. При этом содержание хондроитин-4-сульфата и хондроитин-6-сульфата в СЖ при ОА повышено, например, в сравнении с РА, отражая разрушение суставного хряща, обусловленное ОА. Однако в ходе исследований данные относительно хондроитина сульфата оказались противоречивы: усиление процесса кристаллизации было отмечено по данным работы T. Lawrent и соавт. [30], что противоречило результатам исследования H. Tak и соавт. [31].

Роль кристаллов МК в формировании кристалл-индуцированного воспаления и его влияние на костный метаболизм и суставной хрящ

Отложение кристаллов МК в синовиальной оболочке вызывает высвобождение АФК и реактивных форм азота, неизбежно приводящих к гибели клеток [32]. Однако кристаллы МК, помимо опосредованного действия, обладают свойством прямой цитотоксичности, приводящей к воспалению и, как следствие, некрозу клеток синовиальной оболочки [33]. Следует отметить, что некроз может активировать ряд биохимических сигнальных путей. К примеру, было доказано, что индуцированный кристаллами МК некроз клеток может быть опосредован серин/треонин-протеинкиназой-3 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3, RIPK3) и серин/треонин-протеинкиназой-1 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1), а также псевдокиназами смешанного происхождения (mixed-lineage kinase domain-like, MLKL) пути некроптоза [34, 35]. Как только RIPK3 и MLKL образуют некрсомальный комплекс, последний может интегрироваться в плазматическую и митохондриальную мембраны и разрушать их, что приводит к клеточной гибели [36]. Эти некротические клетки вызывают дальнейшую воспалительную реакцию, высвобождая иммуностимулирующие молекулы, DAMPs, к которым относят гистоны, амфотерины, ДНК, а также алармины, например интерлейкин 1a (interleukin-1a, IL-1a) [37]. Кроме того, было доказано, что выделенные из очага воспаления кристаллы МУН обычно покрыты иммуноглобулинами (Ig), в основном класса IgG, поверхностные концентрации которых снижаются по мере разрешения воспаления (обратно коррелирует с повышением поверхностного покрытия апополипротеином В), что указывает на роль IgG в промотировании воспаления острого приступа [38]. Таким образом, очевидно, что некротические клетки в синовиальной оболочке дополнительно активируют иммунный ответ и приток нейтрофилов и макрофагов в синовиальную оболочку.

Подагра характеризуется асептическим воспалением суставов, опосредованным главным образом действием макрофагов и полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов (polymorphonuclear neutrophils, PMN). Эти клетки врожденного иммунного ответа ошибочно распознают кристаллы МК как опасность и подвергаются чрезмерной активации, приводящей к формированию воспаления. Известно, что инициаторами активации

воспалительного каскада являются макрофаги, тогда как PMN играют важную роль в эскалации воспалительного процесса [39]. При ОА была выявлена явная положительная корреляция между количеством PMN и концентрацией сульфатированного гликозаминогликана и отрицательная — между степенью повреждения хондроцитов и концентрацией гликозаминогликана в СЖ у пациентов с посттравматическим ОА, предполагая важную роль в прогрессировании и хронизации повреждения хондроцитов при вторичном ОА [40].

Активация NLRP3-инфламмосомы, интегрирующей многочисленные пути опасности (Danger pathways), приводящие к каспазо-1-зависимому расщеплению про-IL-1 β , запускает высвобождение зрелого IL-1 β макрофагами и дендритными клетками, а также продукцию цитокинов и хемокинов, таким образом приводя к локальному воспалению или системным эффектам, например, в виде лихорадки. IL-1, высвобождаемый иммунными клетками, дополнительно активирует провоспалительные цитокины, такие как IL-8, IL-6, а также селектины и интегрины на люминальной поверхности эндотелиальных клеток, что может дополнительно усиливать рекрутирование нейтрофилов [41]. В процессе исследований было установлено, что кристаллы МК активируют PMN, не только вызывая секрецию цитокинов, но и индуцируя образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) [42]. Данный процесс, в свою очередь, приводит к активации провоспалительного каскада реакций через Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR): TLR2, -4 и -9 и NLRP3-инфламмосому, что способствует высвобождению хемокина CXCL8, который дополнительно активирует врожденный иммунный ответ [43]. Более того, в ряде исследований было показано, что внеклеточные гистоны, оказывая прямое цитотоксическое действие, могут вызывать некроз эндотелиальных клеток как *in vitro*, так и на мышиных моделях воспаления при сепсисе [44, 45]. Известно, что высвобождение гистонов в процессе формирования NETs играет важную роль в прогрессировании воспалительной реакции и, как следствие, в гибели клеток, что может говорить о важности роли гистонов в развитии острых приступов подагры. Таким образом, кристаллы МК являются триггером событий, включающих воспаление и некроптоз, усиливающих друг друга и приводящих к формированию типичных признаков острого подагрического артрита.

Так как кристаллы МК могут быть обнаружены у пациентов до клинической манифестации подагры, а также при верифицированном диагнозе ОА, то это поднимает вопрос об участии кристаллов уратов в патогенезе ОА. Известно, что присутствие кристаллов в суставе не обязательно приводит к возникновению микрокристаллического артрита, однако все кристаллы (включая ураты и пирофосфаты) являются потенциальными активаторами NLRP3-ассоциированного воспалительного пути, что приводит к каспазо-1-зависимому процессингу внутриклеточного про-IL-1 β [46, 47]. В исследовании E. Denoble [20] было взято 132 образца СЖ 69 пациентов (49 женщин [71%], 20 мужчин [29%]) пациентов с ОА, ранее не демонстрировавших признаки подагры. Было выявлено, что концентрация кристаллов МК в СЖ статистически значимо коррелировала с IL-1 β (в тех образцах, в которых его можно было измерить) ($p < 0,0001$) и фактором некроза

опухолей- α (Tumor necrosis factor, TNF- α) ($r^2=0,061$, $P=0,002$). Кроме того, стадия ОА, верифицируемая на основании рентгенографии, коррелировала с уровнями IL-1 β , что позволило предположить возможность использования данного показателя в качестве потенциального биомаркера тяжести ОА. При этом корреляции содержания хондроитинсульфата и аллантиина в СЖ друг с другом или с какими-либо другими показателями СЖ (МК, IL-1 β , TNF- α) выявлено не было. Таким образом, на основании приведенных данных можно сделать вывод, что непосредственное ассоциируется с наличием рентгенологического ОА уровень МК в СЖ, но не в сыворотке крови.

Интересна работа С. Muehleman и соавт. [48], которые исследовали 7855 образцов человеческих трупных таранных костей от 4007 доноров на наличие поверхностных и подповерхностных кристаллов МУН. Случайная выборка препаратов с кристаллами и без них подверглась анализу с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразователем Фурье (FTIR), гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям на наличие белка S100, белка поверхностной зоны и коллагена X. 34% случайных выборок кристаллов содержали кристаллы ПФК (пирофосфатов кальция), а остальные 66% — кристаллы МУН. Наличие обоих типов кристаллов было связано с более высокими уровнями белка S100, белка поверхностной зоны и коллагена X. Также было показано, что отложения кристаллов МУН на поверхности сильно коррелируют с поражением хряща таранной кости. Данное исследование доказало, что кристаллы МУН могут способствовать как инициации, так и распространению деградации хряща и разрушению костной ткани в рамках ОА.

Интересно влияние IL-1 β на развитие остеопороза. Около 80% пациентов с остеопорозом составляют женщины, эти данные во многом обусловлены заметной потерей МПК в результате ускоренного ремоделирования кости и, как следствие, — ухудшения трабекулярной архитектуры, связанной со снижением концентрации эстрогенов в постменопаузе, что заметно увеличивает активность остеокластов [49]. Однако недавняя гипотеза предполагает, что недостаток эстрогенов может иметь лишь незначительный эффект. Снижение функции яичников после менопаузы связано со спонтанным увеличением провоспалительных цитокинов, как это наблюдается у крыс после овариэктомии, и эти значения коррелируют со снижением МПК. Напротив, введение IL-1 после овариэктомии улучшало МПК в эксперименте R. Kimble [50]. У мышей с отсутствием функционального рецептора IL-1 1 типа (IL-1RI) сохранялась МПК после овариэктомии, в то время как у мышей дикого типа МПК была значительно снижена, что еще больше подчеркивает важность как IL-1 β , так и других молекул семейства ИЛ-1 в опосредованной дефицитом эстрогена потере костной массы.

Хроническая тофусная подагра и костная ткань

Кристаллы МК вызывают активацию воспаления в основном за счет незавершенного фагоцитоза, процесса, характеризующегося либо aberrантной полимеризацией актина, либо лизосомальным повреждением, при котором содержимое лизосом попадает в цитозоль. Лизосомальные протеазы действуют как DAMPs, более того,

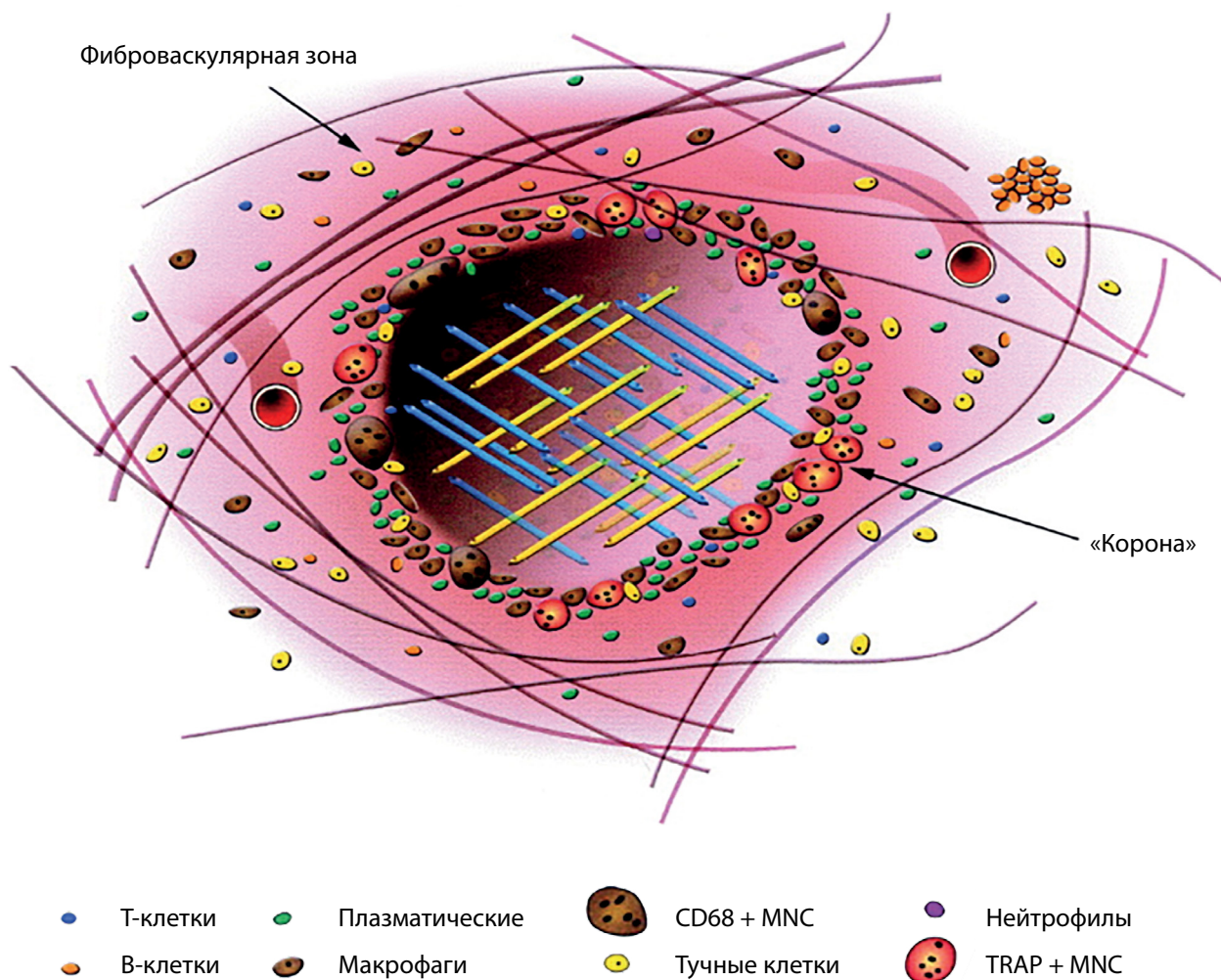


Рисунок 1. Клеточная модель подагрического тофуса (адаптировано из Dalbeth N. и соавт., 2010) [52]. Клетки идентифицированы при помощи количественной иммуногистохимии (MNC — мононуклеарные клетки; TRAP — клетки, устойчивые к тартрату и кислотной фосфатазе).

Figure 1. Cellular model of gouty tophus (adapted from Dalbeth N. et al., 2010) [52]. Cells were identified by quantitative immunohistochemistry (MNC, mononuclear cells; TRAP, tartrate and acid phosphatase resistant cells).

они способны перерабатывать жизненно важные белки и воздействовать на другие органеллы, к примеру митохондрии [43, 51]. Кроме того, кристаллы МК могут напрямую воздействовать на клеточные мембраны без участия клеточных рецепторов, то есть обладают прямой цитотоксичностью. Логично предположить, что чем больше кристаллов уратов наличествует у пациентов с хронической тофусной подагрой, тем более развернутого иммунного ответа следует ожидать.

Микроскопически тофусы представляют собой гранулемоподобные структуры, содержащие скопление кристаллов МУН, окруженное воспалительными клетками и соединительной тканью. «Корона» и внешние рыхлые фиброваскулярные зоны, окружающие упакованные кристаллы, включают фагоциты, тучные клетки, В- и Т-лимфоциты, а также плазматические клетки [52] (рис. 1).

Макрофаги являются основным эффектором хронического воспаления и постоянно рекрутируются в очаги скопления кристаллов МУН. N. Dalbeth и соавт. [53] показали наличие усиленного остеокластогенеза у пациентов с хронической тофусной подагрой и впоследствии продемонстрировали, что подагрические тофусы пред-

ставляют собой организованный хронический воспалительный ответ ткани с участием как врожденных, так и адаптивных иммунных клеток на депонирование кристаллов МУН. Однако клеточные механизмы, с помощью которых цитокины вовлечены в процесс остеокластогенеза в ответ на кристаллы МУН, остаются неизвестными.

Известно, что при хроническом артрите, таком как РА и псориатический артрит, остеокласты играют важную роль в патогенезе эрозии костной ткани. В недавнем исследовании было показано, что тартрат-устойчивые многоядерные клетки (Tartrate-resistant acid phosphatase positive, TRAP+) (остеокластоподобные) присутствуют в зоне «Короны» подагрического тофуса [52]. Кроме того, было высказано предположение, что остеокласты и система рецептор-активатор лиганда ядерного фактора-кВ (RANK/RANKL) важны для опосредования образования костной эрозии при подагрическом артрите [54]. Однако данных о клеточном происхождении RANKL/RANK и гистологической характеристике многоядерных клеток TRAP+ в подагрическом тофусе крайне мало. Роль RANKL-экспрессирующих клеток в процессе остеокластогенеза при подагрическом артрите требует дальнейшего изучения.

В небольшом исследовании влияния RANKL на костный метаболизм при хронической тофусной подагре было обнаружено, что ацинусы макрофагов формировались вокруг кристаллов МУН, а окружающие интерстициальные ткани были диффузно инфильтрированы Т-, В- и тучными клетками [54]. Интересно, что было обнаружено аналогичное таковому при РА расположение инфильтрирующих клеток в подагрических тофусах, что авторы интерпретировали как «подтип ревматоидного синовита» (диффузный синовит).

При морфологическом исследовании хрящевой ткани, пораженной отложениями МУН, можно обнаружить погибшие хондроциты непосредственно в локации отложения кристаллов, что, вероятно, является результатом нарушения процесса диффузии питательных веществ через барьер кристаллического агрегата в хрящевой матрикс [55]. Данный процесс приводит к неспособности поддерживать стабильность хрящевого матрикса. На поврежденных участках хряща, кристаллические агрегаты увеличиваются в размерах и проникают глубже, в конечном итоге достигая субхондральной кости [55]. В случае продвинутой стадии подагры, депозиты МУН проникают в костную ткань, замещая трабекулярные пространства и формируя эрозии кортикальной кости, что при дальнейшем прогрессировании заболевания может имитировать опухоли, остеомиелит [56]. Кроме того, подагра может имитировать РА. Доказано [57], что в проекции поверхностно расположенного тофуса происходит нарастание синовиальной выстилки, что могло бы изолировать кристаллы от суставной поверхности. Однако макрофагальная гигантоклеточная реакция сохраняется и благодаря продукции цитокинов, особенно IL-1 β , способствует резорбции, ремоделированию костной ткани и формированию эрозий суставных поверхностей, которые внешне имитируют эрозии при РА.

Уратснижающая терапия

Вопрос о месте УСТ в лечении бессимптомной ГУ до сих пор остается дискуссионным, а данные исследований неоднозначны. Корреляция ГУ с сердечно-сосудистыми и хроническими почечными заболеваниями общеизвестна. При этом, по данным некоторых авторов, прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической болезнью почек и артериальной гипертензией с ранним началом и персистирующей ГУ может улучшиться при назначении УСТ [58]. Однако, основываясь на одних только данных наблюдений, невозможно назначать регулярную лекарственную терапию, учитывая частое несоответствие между обсервационными исследованиями и рандомизированными контролируемые исследованиями [59, 60]. Предполагается, что для окончательного решения необходимы данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалось бы влияние адекватных доз уратснижающих препаратов, длительность исследований превышала 3 года, а статистическая мощность была бы достаточной для выявления различий в частоте исследуемых событий не менее чем на 25% [60].

В то же время подобные диспуты о целесообразности УСТ при подагре на сегодняшний день потеряли актуальность, учитывая, что медикаментозная терапия может быть единственным доказанным методом абсолютного

контроля над заболеванием, заключающимся в полной редукции отложений кристаллов уратов, поддержании сывороточного уровня МК < 360 мкмоль/л и, как следствие, отсутствии приступов артрита в долгосрочной перспективе.

Так, у пациентов с тофусной подагрой мониторинг концентрации МК сыворотки крови и поддержание ее на должном уровне, назначение адекватной УСТ (прежде всего аллопуринола или фебуксостата) способно привести к редукции тофусов. М. Becker и соавт. [61] доказали, что при достижении нормоурикемии на фоне приема УСТ кристаллы МУН в СЖ перестают определяться через 3–33 мес от начала лечения. В то же время в исследовании EXCEL (Febuxostat vs Allopurinol Comparative Extension Longterm Study), помимо достижения целевого уровня МК и исчезновения приступов острого артрита через 40 мес лечения, отмечено рассасывание тофусов при терапии как фебуксостатом (у 36–46% пациентов), так и аллопуринолом (у 29%) [62]. В работе P. Primatesta и соавт. [63] оценены темпы редукции тофусов у 63 пациентов с тяжелой тофусной подагрой при лечении аллопуринолом, бензбромароном и их сочетанием. Отмечена зависимость скорости рассасывания тофусов в зависимости от концентрации МК в сыворотке крови: при уровне МК 6,1–7,0 мг/дл скорость редукции тофусов составляла 0,53 \pm 0,59 мм/мес; при уровне 5,1–6,0 мг/дл — 0,77 \pm 0,41 мм/мес; 4,1–5,0 мг/дл — 0,99 \pm 0,50 мм/мес. Наилучшие результаты были получены при концентрации МК в сыворотке крови \leq 4,0 мг/дл (скорость редукции — 1,52 \pm 0,67 мм/мес). К 64-му месяцу терапии у всех пациентов наблюдалось полное разрешение тофусов, что свидетельствует о важности подбора УСТ и достижения целевого уровня МК сыворотки крови. Это в полной мере относится и к «внутрикостным» тофусам.

Например, S. Chatterjee и соавт. [64] описали клинический случай пациента 67 лет, страдающего хронической тофусной подагрой более 30 лет. На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на артрит правого коленного сустава с типичными для подагры характеристиками. Назначенная 6 мес назад УСТ (аллопуринол 100 мг/сут) не привела к нормоурикемии (МК сыворотки — 410 мкмоль/л). Однако увеличение дозы препарата до 200 мг/сут в отдаленной перспективе способствовало не только снижению частоты и интенсивности приступов, но и рассасыванию, в том числе, «внутрикостных» тофусов, обнаруженных на КТ, проявляющемуся в уменьшении числа и размеров костных эрозий (рис. 2, 3).

Интересным представляется исследование I.R. Orriss и соавт. [65], в котором было доказано, что аллопуринол и его активный метаболит оксипуринол посредством ингибирования ксантиноксидазы повышают экспрессию маркеров зрелых остеобластов: тканенеспецифической щелочной фосфатазы и остеокальцина, таким образом способствуя их дифференцировке и остеогенезу *in vitro*. При этом экспрессия нуклеотидпирофосфатазы/фосфодиэстеразы-1 (NPP1), фермента, ответственного за образование ингибитора минерализации, пирофосфата, резко снижалась (в 5 раз). Кроме того, по полученным данным, терапия аллопуринолом или оксипуринолом не влияла на образование остеокластов и резорбтивную активность.

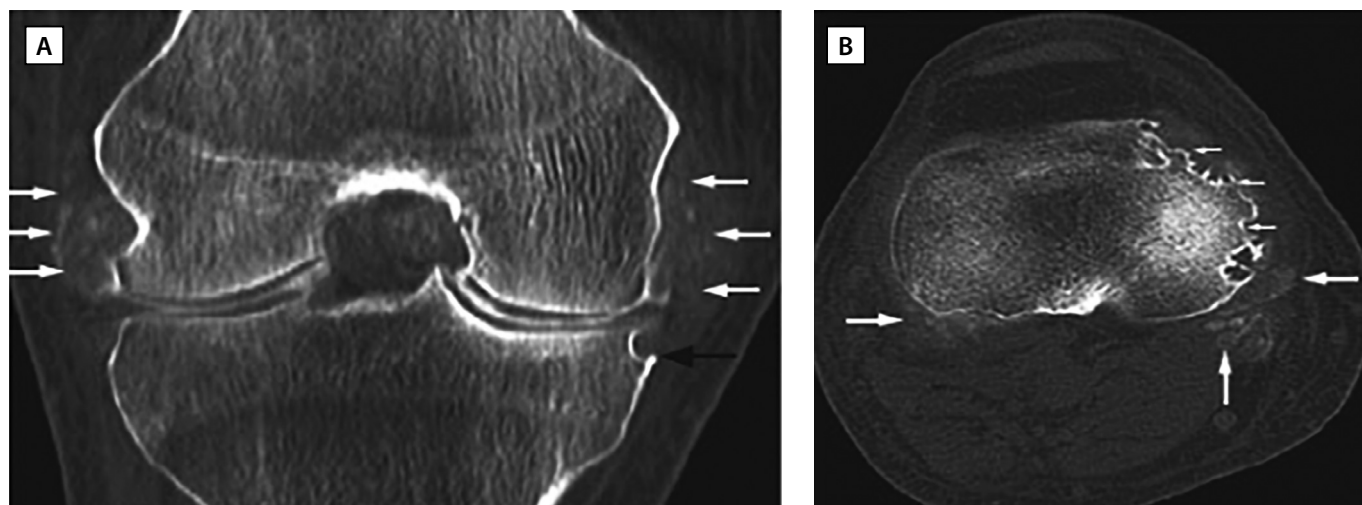


Рисунок 2. КТ правого колена пациента с хронической тофусной подагрой при поступлении (адаптировано из Chatterjee S. и соавт., 2008) [64].

- (A) Тофусные отложения (белые стрелки) в коленном суставе, прилегающие к медиальной и латеральной коллатеральным связкам и межмыщелковой вырезке. Выраженная эрозия на медиальном мыщелке большеберцовой кости (черная стрелка).
 (B) Тофусные отложения вдоль медиальной и латеральной сторон коленного сустава (большие стрелки) и эрозии мыщелка большеберцовой кости (маленькие стрелки).

Figure 2. CT scan of the right knee of a patient with chronic tophi gout on admission (adapted from Chatterjee S. et al., 2008) [64].
 (A) Tophi deposits (white arrows) in the knee joint adjacent to the medial and lateral collateral ligaments and intercondylar notch. Severe erosion on the medial tibial condyle (black arrow).
 (B) Tophi deposits along the medial and lateral sides of the knee joint (large arrows) and erosion of the tibial condyle (small arrows).



Рисунок 3. КТ правого коленного сустава пациента с хронической тофусной подагрой через 3 года после обращения (адаптировано из Chatterjee S. и соавт., 2008) [64].

- (A) Разрешение тофусов; уменьшение эрозии медиального мыщелка большеберцовой кости.
 (B) Полное разрешение тофусов и частичное заживление эрозий (стрелки).

Figure 3. CT scan of the right knee of a patient with chronic tophi gout 3 years after presentation (adapted from Chatterjee S. et al., 2008) [64].
 (A) Resolution of tophi; reduced erosion of the medial tibial condyle.
 (B) Complete resolution of tophi and partial healing of erosions (arrows).

Таким образом, тофусное поражение костной структуры является обратимым. Применение УСТ, в частности ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола и фебуксостата), способствует снижению продукции АФК, потенцирующих резорбцию костной ткани, приводит к рассасыванию отложений кристаллов МУН, купиро-

ванию микрокристаллического воспаления и индукции остеобластогенеза, что способствует репарации костной ткани. Клиническое значение этого феномена позволяет считать УСТ протективной при поражении костной ткани у пациентов с подагрой, а возможно, и при бессимптомной ГУ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес к подагре как к потенциально излечимому заболеванию возрастает. Открытие цитотоксичности, вызванной растворимой формой МК, позволило пересмотреть вопросы патогенеза подагры и выделить несколько стадий развития заболевания. АГУ можно считать отправной точкой нозогенеза подагры. Важным является факт, что наличие повышенного уровня МК не всегда является достаточным условием для кристаллизации и развития немедленной тканевой реакции в виде приступа артрита. И, несмотря на ряд исследований, выделить фактор, предопределяющий развитие подагрической атаки у пациентов с ГУ без кристаллов МК и с ними, до сих пор не удается. Кристаллы МК, депонируясь на поверхности суставного хряща, сначала способствуют нарушению трофических процессов, потенцируют воспаление, а далее — проникают вглубь костной ткани.

В последние годы изменяются представления о подагре: если несколько лет назад подагру относили к метаболическим заболеваниям, то сейчас есть основания рассматривать ее как аутовоспалительный процесс. МК, выступая в роли молекулы, ассоциированной с повреждением, способствует разрыву событий, включающих воспаление и некроптоз, усиливающих друг друга и приводящих к формированию типичных признаков острого подагрического артрита.

Целесообразность применения УСТ на стадии «клинической» подагры, то есть при развитии атак артритов и/или формировании тофусов, сомнений не вызывает, тогда как наличие АГУ или ГУ с кристаллами МК не всегда требует коррекции уровня урикемии. Зная, что в настоящее время невозможно предсказать вероятность развития подагрической атаки у пациентов с ГУ, требуется проведение дальнейших исследований, что улучшит понимание патогенеза подагры и расширит терапевтические возможности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние растворимой формы МК, и особенно, кристаллов МУН, на хрящ и костную ткань может различаться в зависимости от их концентрации в СЖ и стадии подагры. Установлено, что на поврежденных кристаллами МУН участках хряща кристаллические агрегаты увеличиваются в размерах и проникают глубже, достигая субхондральной кости. В случае продвинутой стадии подагры депозиты МУН оккупируют костную ткань, замещая трабекулярные пространства и формируя эрозии кортикальной кости. Напротив, УСТ может не только замедлить повреждение костной ткани, но и обратить вспять процесс ее разрушения. Для лучшего понимания роли ГУ и подагры в метаболизме хрящевой и костной ткани, возможностей лекарственной терапии следует констатировать необходимость проведения дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» № 1021051403074-2.

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

Участие авторов. Черёмушкина Е.В. — существенный вклад в получение, анализ данных и их интерпретацию, а также написание статьи; Елисеев М.С. — вклад в формирование концепции данной статьи и внесение правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // *Научно-практическая ревматология*. — 2004. — Т. 42. — №1. — С. 5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1374>
2. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-1052. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212288>
3. Dalbeth N, House ME, Aati O, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):908-911. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-20639>
4. Желябина О.В., Елисеев М.С. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии // *Современная ревматология*. — 2019. — Т. 13. — №4. — С. 137-144. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):137-142. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-137-142>
5. Елисеев М.С. Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии // *Эффективная фармакотерапия*. — 2020. — Т. 16. — №6. — С. 30-35. [Eliseyev MS. Hyperuricemia as the Factor of Kidney Damage and the Target of Therapy. *Eff Pharmacother*. 2020;16(6):30-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35>
6. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective — A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):495-511. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
7. Narang RK, Dalbeth N. Pathophysiology of Gout. *Semin Nephrol*. 2020;40(6):550-563. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.12.001>
8. Chhana A, Pool B, Wei Y, et al. Human Cartilage Homogenates Influence the Crystallization of Monosodium Urate and Inflammatory Response to Monosodium Urate Crystals: A Potential Link Between Osteoarthritis and Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2090-2099. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41038>
9. Pascual E, Addadi L, Andrés M, Sivera F. Mechanisms of crystal formation in gout—a structural approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):725-730. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.125>
10. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):71-79. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000679>
11. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-3141. doi: <https://doi.org/10.1002/art.30520>

12. B L, T W, H N Z, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11(1):832. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-832>
13. Qiu L, Cheng X, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health*. 2013;13(1):664. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-664>
14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2014. — Т. 10. — №2. — С. 153-159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-159. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
15. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2017;7(1):39884. doi: <https://doi.org/10.1038/srep39884>
16. Al-Awad D, Al-Emadi N, Abu-Madi M, et al. The Role of Soluble Uric Acid in Modulating Autophagy Flux and Inflammasome Activation during Bacterial Infection in Macrophages. *Biomedicine*. 2020;8(12):598. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine8120598>
17. White J, Sofat R, Hemani G, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):327-336. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00386-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00386-1)
18. Harroud A, Richards JB, Baranzini SE. Mendelian randomization study shows no causal effects of serum urate levels on the risk of MS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021;8(1):e920. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000920>
19. Sun Y, Brenner H, Sauerland S, et al. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis—the Ulm Osteoarthritis Study. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(6):380-386. doi: <https://doi.org/10.1080/030097400447589>
20. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(5):2088-2093. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1012743108>
21. Wang S, Pillinger MH, Krasnokutsky S, et al. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(9):1301-1308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.05.013>
22. Duncan R, Peat G, Thomas E, et al. Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):86-91. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.052548>
23. Yao X, Chen L, Xu H, Zhu Z. The Association between serum uric acid and bone mineral density in older adults. *Int J Endocrinol*. 2020;2020(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3082318>
24. Veronese N, Carraro S, Bano G, et al. Hyperuricemia protects against low bone mineral density, osteoporosis and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(11):920-930. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12677>
25. Zhang D, Bobulescu IA, Maalouf NM, et al. Relationship between serum uric acid and bone mineral density in the general population and in rats with experimental hyperuricemia. *J Bone Miner Res*. 2015;30(6):992-999. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2430>
26. Xiong A, Yao Q, He J, et al. No causal effect of serum urate on bone-related outcomes among a population of postmenopausal women and elderly men of Chinese Han ethnicity—a Mendelian randomization study. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):1031-1039. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3341-5>
27. Lee YH, Song GG. Uric acid level, gout and bone mineral density: A Mendelian randomization study. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(9):e13156. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13156>
28. McGill NW, Dieppe PA. Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(8):558-561. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.50.8.558>
29. Burt HM, Dutt YC. Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on in vitro growth rates. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(10):858-864. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.45.10.858>
30. Laurent TC. Solubility of sodium urate in the presence of chondroitin-4-sulphate. *Nature*. 1964;202(4939):1334-1334. doi: <https://doi.org/10.1038/2021334a0>
31. Tak H-K, Cooper SM, Wilcox WR. Studies on the nucleation of monosodium urate at 37°C. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):574-580. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780230509>
32. Zhao J, Wei K, Jiang P, et al. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications. *Front Immunol*. 2022;13(5):574-580. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888306>
33. El-Zawawy H, Mandell BF. Update on crystal-induced arthritides. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(1):135-144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.010>
34. Honarpisheh M, Foresto-Neto O, Desai J, et al. Phagocytosis of environmental or metabolic crystalline particles induces cytotoxicity by triggering necroptosis across a broad range of particle size and shape. *Sci Rep*. 2017;7(1):15523. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15804-9>
35. Zhao J, Wei K, Jiang P, et al. Inflammatory Response to Regulated Cell Death in Gout and Its Functional Implications. *Front Immunol*. 2022;13(5):574-580. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888306>
36. Meng Y, Davies KA, Fitzgibbon C, et al. Human RIPK3 maintains MLKL in an inactive conformation prior to cell death by necroptosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):6783. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27032-x>
37. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека // *Научно-практическая ревматология*. — 2018. — Т. 56. — №1. — С. 19-27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):19-27. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>
38. Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum*. 1993;36(9):1274-1285. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780360912>
39. Bodofsky S, Merriman TR, Thomas TJ, Schlesinger N. Advances in our understanding of gout as an auto-inflammatory disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1089-1100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.06.015>
40. Franco RN, Cintra Neto PF, Pimentel ER, et al. Correlation between inflammatory cells and sulfated glycosaminoglycan concentration in synovial fluid of subjects with secondary knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1096-1101.
41. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843-1855. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9)
42. Rada B. Neutrophil extracellular traps and microcrystals. *J Immunol Res*. 2017;2017:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/2896380>
43. Muroa A, Aziz M, Wang H, et al. Release mechanisms of major DAMPs. *Apoptosis*. 2021;26(3-4):152-162. doi: <https://doi.org/10.1007/s10495-021-01663-3>
44. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res*. 2017;120(4):736-743. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309692>
45. Nakazawa D, Kumar SV, Marschner J, et al. Histones and neutrophil extracellular traps enhance tubular necrosis and remote organ injury in ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1753-1768. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016080925>
46. Abhishek A. New urate-lowering therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):177-182. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000476>
47. Renaudin F, Orliaguet L, Castelli F, et al. Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1β activation on macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1506-1514. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217342>
48. Muehleman C, Li J, Aigner T, et al. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1108-1117.
49. Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, et al. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2021;28(9):973-997. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001831>
50. Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, et al. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. *Endocrinology*. 1995;136(7):3054-3061. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.136.7.7789332>

51. Patel S, Homaei A, El-Seedi HR, Akhtar N. Cathepsins: Proteases that are vital for survival but can also be fatal. *Biomed Pharmacother*. 2018;105(9):526-532. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.148>
52. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1549-1556. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27356>.
53. Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1854-1865. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23488>.
54. Lee SJ, Nam KI, Jin HM, et al. Bone destruction by receptor activator of nuclear factor κB ligand-expressing T cells in chronic gouty arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R164. doi: <https://doi.org/10.1186/ar3483>.
55. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2003;349(17):1647-1655. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc030733>.
56. Cordova Sanchez A, Bisen M, Khokhar F, et al. Diagnosing Spinal Gout: A Rare Case of Back Pain and Fever. *Case Rep Rheumatol*. 2021;2021(9):1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/7976420>
57. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys — to treat or not to treat? *Ren Fail*. 2020;42(1):978-986. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1822185>
58. Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):437-443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.10.004>
59. Liang X, Liu X, Li D, et al. Effectiveness of Urate-Lowering Therapy for Renal Function in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2022;13(9):1-5. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.798150>
60. van der Pol KH, Wever KE, Verbakel M, et al. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260844. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260844>
61. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1273-1282. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080814>
62. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*. 2013;125(1):106-114. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2626>
63. Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12(1):103. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-103>
64. Chatterjee S, Iltis H. Painful knee locking caused by gouty tophi successfully treated with allopurinol. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(12):675-679. doi: <https://doi.org/10.1038/ncprheum0945>
65. Orriss IR, Arnett TR, George J, Witham MD. Allopurinol and oxypurinol promote osteoblast differentiation and increase bone formation. *Exp Cell Res*. 2016;342(2):166-174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.03.004>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Черёмушкина Елена Владимировна [Elena V. Cheremushkina, MD]**; адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А [address: 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>; Scopus Author ID: 57244090500; eLibrary SPIN: 3202-1421; e-mail: buipvybho@gmail.com

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н. [Maksim S. Eliseev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>; eLibrary SPIN: 2524-7320; e-mail: elicmax@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Черемушкина Е.В., Елисеев М.С. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 348-357. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12894>

TO CITE THIS ARTICLE:

Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: effects on bone and articular cartilage (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):348-357. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12894>

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 подрисуночной 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 подрисуночную 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>**

